	<p>De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Erivedge. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waar deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel Erivedge te waarborgen. (RMA versie 03/2019)</p>
---	---


ERIVEDGE®(VISMODEGIB)

BROCHURE VOOR GEZONDHEIDSZORGBEOEFENAARS

ZWANGERSCHAPSPREVENTIEPROGRAMMA

Erivedge is gecontra-indiceerd bij

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven,
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma,
- Gelijktijdige toediening van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*).

	<p>Erivedge kan embryofetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Van Hedgehog-sigtaalrouteremmers zoals vismodegib is bij meerdere diersoorten aangetoond dat ze embryotoxisch en/of teratogeen zijn en ernstige misvormingen kunnen veroorzaken, waaronder craniofaciale anomalieën en afwijkingen van de middellijn en de ledematen.</p> <p>Erivedge mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.</p> <p>Erivedge komt in het sperma terecht. Een mannelijke patiënt moet altijd een condoom gebruiken.</p> <p>Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren.</p>
---	---

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Erivedge voor te schrijven (en/of af te leveren).

De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".

INHOUDSTAFEL

1. Inleiding

1.1 De rol van de voorschrijver in het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma

2. Belangrijke informatie over de risico's

2.1 Biologische mechanismen en teratogeen risico

2.2 Vrouwen die zwanger kunnen worden

2.2.1 Aanbevolen anticonceptiemethoden

2.2.2 Mannen

2.3 Zwangerschap en Erivedge

2.4 Zwangerschapspreventie-website voor gezondheidszorgbeoefenaars (www.erivedge-PPP.BE)

2.5 Vruchtbaarheid

2.6 Aanvullende informatie over veiligheidsgegevens

Aanvullende documenten:

Herinneringskaart voor gezondheidszorgbeoefenaars

Voorlichtingsverklaring

Zwangerschapsmeldingsformulier (*Pregnancy Report Form*)

1. INLEIDING

Erivedge is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met:

- symptomatisch gemetastaseerd basaalcelcarcinoom
- lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één capsule van 150 mg.

Neem de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) goed door voor u Erivedge voorschrijft. Deze brochure bevat alleen een samenvatting van de belangrijkste risico-informatie over de teratogene effecten van Erivedge.

Het Zwangerschapspreventieprogramma van Erivedge is bedoeld om belangrijke informatie mee te geven en om ondersteuning te bieden aan gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten in verband met het doeltreffend en veilig gebruik van Erivedge en zijn teratogene effecten.

1.1 De rol van de voorschrijver in het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma

Als voorschrijver is het uw rol om:

Patiënten te informeren over de teratogene risico's die een blootstelling aan Erivedge tijdens de zwangerschap met zich meebrengt.
Uw patiënten advies te geven omtrent anticonceptie of ervoor zorgen dat ze advies krijgen van een bevoegd specialist.
Ervoor te zorgen dat alle patiënten de voorlichtingsverklaring voor Erivedge invullen en ondertekenen.
Ervoor te zorgen dat alle vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden een negatieve zwangerschapstest hebben, uitgevoerd door een gezondheidszorgbeoefenaar binnen maximaal 7 dagen voor de start van de Erivedge-behandeling (dag van de zwangerschapstest = dag 1), en dat zij tijdens de behandeling maandelijks onder medisch toezicht een zwangerschapstest ondergaan.
Ervoor te zorgen dat voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, de voorschriften van Erivedge beperkt worden tot een behandelingsduur van 28 dagen en dat voor het verderzetten van de behandeling een nieuw voorschrift noodzakelijk is.
Ervoor te zorgen dat vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden zich aan de anticonceptie-maatregelen kunnen houden tijdens hun behandeling met Erivedge en gedurende 24 maanden na hun laatste dosis.
Gezien Erivedge aanwezig is in het sperma, moet elke mannelijke patiënt zich bewust zijn van de risico's voor het ongeboren kind en, ook na vasectomie, altijd gebruikmaken van een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar), wanneer hij seks heeft met een vrouwelijke partner. Dit om een blootstelling aan Erivedge te vermijden tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.
Aan uw patiënt de " Brochure voor patiënten" te overhandigen; deze bevat informatie en

aanbevelingen over het gebruik van Erivedge, en eveneens een “Herinneringskaart voor patiënten”, te vervolledigen met de gegevens van de arts: naam + tel.
De enquête voor deze patiënt in te vullen op de zwangerschapspreventie-website voor gezondheidszorgbeoefenaars www.erivedge-ppp.be .
Elke zwangerschap te melden aan Roche door middel van het Roche “Pregnancy Report Form”.
De patiënt in geval van zwangerschap naar een specialist te verwijzen.

Raadpleeg de samenvatting van de kenmerken van het product en de bijsluiter van Erivedge voor belangrijke aanvullende informatie met betrekking tot de veiligheidsgegevens van het product.

2. BELANGRIJKE INFORMATIE OVER DE RISICO'S

2.1 Biologische mechanismen en teratogeen risico

De Hedgehog-sigtaalroute speelt een essentiële en goed behouden rol bij de differentiatie, proliferatie, en cel overleving tijdens de embryonale ontwikkeling. De expressie van de Sonic-hedgehog-sigtaalroute (Shh), een onderdeel van de hedgehog-sigtaalroute, werd in verschillende embryonale structuren geïdentificeerd, ondermeer de chorda dorsalis, de onderkant van de neurale buis, ledemaatknoten, en Shh deficiënte muisembryo's toonden ernstige misvormingen overeenkomend met afwijkingen in de neurale patroonvorming en de oprichting van de chorda dorsalis, onderdrukking van het van de chorda dorsalis afgeleide signaal dat noodzakelijk is voor de ontwikkeling van het axiale skelet, structurele afwijkingen tijdens de ontwikkeling van de ledematen en het falen van de oprichting van de ventrale middellijn van het ruggenmerg (Chiang et al. 1996). In lijn met deze bevindingen, werd bij drachtige ratten die dagelijks vismodegib toegediend kregen tijdens de organogenese, een incidentie van 100% embryoletaliteit waargenomen aan klinisch relevante blootstellingen. Bij subklinische blootstellingen die niet resulteerden in embryonale letaliteit, heeft toediening van vismodegib misvormingen veroorzaakt, waaronder ontbrekende en/of samengevoegde vingers, een open perineum en craniofaciale anomalieën, en achterstanden of afwijkingen (o.m. gedilateerd nierbekken, gedilateerde urineleider en sternale elementen, wervellichaam of proximale vingerkootjes en onverbeende of onvolledig verbeende klauwen). De behandeling van drachtige muizen met andere laagmoleculaire Hedgehog-sigtaalrouteremmers tijdens een deel van de organogenese resulteerde in embryo's met een spectrum aan craniofaciale anomalieën en hersenafwijkingen, waaronder gespleten lippen of een gespleten verhemelte of holoprosencephalie (Lipinski et al. 2010).

2.2 Vrouwen die zwanger kunnen worden

Erivedge is **gecontra-indiceerd** bij vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma.

Een vrouw die zwanger kan worden wordt in het kader van het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma **gedefinieerd** als:

- een geslachtsrijpe vrouw die
 - op enig moment gedurende de afgelopen 12 opeenvolgende maanden gemenstrueerd heeft,
 - geen hysterectomie of bilaterale ovariëctomie heeft ondergaan, of die geen medisch bevestigd permanent prematuur ovariumfalen heeft,
 - geen XY-genotype, Turner-syndroom of agenesie van de uterus heeft,
 - amenorroïsch is geworden na een behandeling voor kanker, waaronder haar behandeling met Erivedge.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten **geen** behandeling starten met Erivedge **tenzij**:

- zij een **negatieve zwangerschapstest** hebben, uitgevoerd door een gezondheidszorgbeoefenaar, binnen maximaal 7 dagen voor de start van de Erivedge-behandeling (dag van de zwangerschapstest = dag 1).
- zij de voorwaarden van het Zwangerschapspreventieprogramma van Erivedge begrijpen en accepteren, en dat zij de aanbevolen **anticonceptie** gebruiken tijdens hun behandeling met Erivedge en gedurende 24 maanden na de laatste dosis.

2.1.1 Aanbevolen anticonceptiemethoden:

Het is belangrijk dat vrouwen die zwanger kunnen worden, advies krijgen over het belang van de aanbevolen anticonceptie en het belang om zwangerschap te vermijden. Tenzij zij zich ertoe verplichten om geen geslachtsgemeenschap te hebben (onthouding), moeten zij terzelfdertijd gebruikmaken van **2** methoden van aanbevolen anticonceptie, waaronder minstens een barrièremethode.

Methoden van aanbevolen anticonceptie		
Patiënten of hun partner moeten gebruikmaken van 2 anticonceptiemethoden. De patiënten moeten gebruikmaken van 1 anticonceptiemethode uit elke kolom hieronder.		
Barrièremethoden	en	Zeer effectieve anticonceptiemethoden
<ul style="list-style-type: none"> • Mannelijk condoom met zaaddodend middel OF • Pessarium met zaaddodend middel 		<ul style="list-style-type: none"> • Hormonale depotinjectie OF • Spiraaltje OF • Tubaire sterilisatie OF • Vasectomie
Vrouwelijke patiënten moeten individueel advies krijgen rond wat voor hen de meest geschikte anticonceptiemethode is.		

Als u twijfels heeft of een vrouw zwanger kan worden, of als u niet weet welke methode van anticonceptie aan te raden, vraag dan advies aan een specialist.

Herinner uw patiënten eraan hoe belangrijk het is om de aanbevolen anticonceptie te volgen en zich te houden aan de voorwaarden van het Zwangerschapspreventieprogramma van Erivedge tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na hun laatste dosis.

Controleer maandelijks tijdens de behandeling of uw patiënt zwanger is door een zwangerschapstest te laten uitvoeren door een gezondheidszorgbeoefenaar, zelfs als zij amenorroïsch is of wordt. Een zwangerschapstest moet worden uitgevoerd **binnen maximaal 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgens maandelijks tijdens** de behandeling.

Zwangerschapstesten dienen een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml te hebben, afhankelijk van wat lokaal beschikbaar is. Patiënten die amenorroïsch worden tijdens de behandeling met Erivedge moeten de maandelijkse zwangerschapstesten voortzetten tijdens de behandeling.

Voor een vrouw die zwanger kan worden, moeten de **voorschriften** van Erivedge **beperkt** worden **tot een behandelingsduur van 28 dagen** en voor het voortzetten van de behandeling is een nieuw voorschrift noodzakelijk.

2.2.2 Mannen

Vismodegib komt in het sperma terecht. Om een mogelijke foetale blootstelling tijdens de zwangerschap te vermijden, moeten mannelijke patiënten, ook na vasectomie, **altijd een condoom gebruiken** (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner. Dit geldt tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

Mannelijke patiënten mogen **geen sperma doneren** tijdens hun behandeling en gedurende 2 maanden na hun laatste dosis.

2.3 Zwangerschap en Erivedge

Als een vrouw zwanger wordt tijdens haar behandeling met Erivedge en gedurende 24 maanden na haar laatste dosis, of als zij zwanger wordt terwijl haar partner Erivedge gebruikt of gedurende de 2 maanden na zijn laatste dosis:

- Moet u aan uw patiënte vragen om **onmiddellijk haar behandelend arts te waarschuwen**, te **stoppen** met het gebruik van Erivedge, en zich te **laten** onderzoeken en **adviseren** door een verloskundige.
- U moet de zwangerschap **melden** bij de afdeling van farmacovigilantie van Roche door middel van het “Zwangerschapsmeldingsformulier (*Pregnancy Report Form*)”.

Aan vrouwen met uitblijvende menstruaties of die denken dat ze zwanger zouden kunnen zijn, moet de instructie meegegeven worden om zo spoedig mogelijk contact op te nemen met hun behandelend arts voor onderzoek en advies, en om te stoppen met het innemen van Erivedge.

2.4 Zwangerschapspreventie-website voor gezondheidszorgbeoefenaars (www.erivedge-PPP.BE)

U moet de vereiste informatie **via het online portaal** inbrengen voor alle nieuwe patiënten die Erivedge gebruiken.

U heeft toegang tot het online portaal www.erivedge-PPP.be door de volgende login en paswoord te gebruiken:

Login: **belgium**

Paswoord: **erivedge**

2.5 Vruchtbaarheid

Bij mensen kan de vruchtbaarheid bij vrouwen worden aangetast door behandeling met Erivedge. Het is niet bekend of verminderde vruchtbaarheid reversibel is. Daarnaast is in klinische onderzoeken amenorroe waargenomen bij vrouwen die zwanger konden worden. Met vrouwen die zwanger kunnen worden dienen, voordat de behandeling met Erivedge wordt gestart, strategieën ter behoud van de vruchtbaarheid te worden besproken.

Bij mensen wordt verminderde vruchtbaarheid bij mannen niet verwacht.

2.6 Aanvullende informatie over veiligheidsgegevens

Erivedge is gecontra-indiceerd bij

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven,
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma,
- Gelijktijdige toediening van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*).

Informeer **alle patiënten** dat zij:

- **geen bloed** mogen **doneren** tijdens hun behandeling met Erivedge en gedurende 24 maanden na hun laatste dosis.
- dit geneesmiddel **nooit aan andere personen** mogen **geven**.
- dit geneesmiddel **buiten het bereik en zicht van kinderen moeten houden**.
- **ongebruikte capsules** naar de apotheker moeten **terugbrengen aan het einde van de behandeling**.

Informeer **vrouwen die zwanger kunnen worden** dat zij tijdens hun behandeling met Erivedge en gedurende 24 maanden na hun laatste dosis:

- **niet zwanger** mogen worden.

- geen onbeschermd seks mogen hebben. Zij moeten gelijktijdig gebruik maken van **2 aanbevolen anticonceptiemethoden**.
- **geen borstvoeding** mogen geven.

Informeer mannelijke patiënten dat zij tijdens hun behandeling met Erivedge en gedurende 2 maanden na hun laatste dosis:

- **geen onbeschermd seks** mogen hebben met vrouwelijke partners.
- ook na vasectomie, altijd gebruik moeten maken van een **condoom** (met zaaddodend middel, indien beschikbaar).
- **geen sperma** mogen **doneren**.

Het educatief materiaal is beschikbaar via de website van het fagg: www.fagg.be -> Kader (onderaan) "Links naar nuttige pagina's en documenten voor de gezondheidszorgbeoefenaars " -> RMA-Materialen.

VOORLICHTINGSMATERIAAL BESTELLEN

De gezondheidszorgbeoefenaars die een afgedrukte versie van het educatief materiaal wensen te ontvangen kunnen contact opnemen met :

NV Roche SA

Dantestraat 75

1070 - Brussel

- Per telefoon: nr. +32 2 525 82 99
- Per e-mail: brussels.drug_safety@roche.com
- Op de website www.erivedge-ppp.be

MELDEN VAN BIJWERKINGEN

Gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen of een zwangerschap geassocieerd met het gebruik van Erivedge te melden aan de afdeling Vigilantie van het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg). Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be.

De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Gezondheidszorgbeoefenaars kunnen eveneens ongewenste effecten melden bij de afdeling farmacovigilantie van Roche per post naar het adres N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, 1070 Brussel, per telefoon op het nummer +32 (0) 2 525 82 99, per fax op het nummer +32 (0) 2 525 84 66 of per e-mail naar brussels.drug_safety@roche.com.