

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERIVEDGE 150 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Bir ERIVEDGE sert kapsül için;

Etkin madde:

Vismodegib 150 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 71,5 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Siyah mürekkeple "150 mg" baskılı pembe renkli opak gövde ve siyah mürekkeple "VISMO" baskılı gri renkli opak kapak. Kapsül boyu no:1'dir (19,0 x 6,6 mm boyutlarında).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ERIVEDGE'in,

- cerrahi, radyoterapi ve diğer lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve tekrar bu tedavilerin uygulanamadığı progresif, semptomatik lokal ileri cildin bazal hücreli kanserlerinde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımı,
- veya başlangıçta bu tedavilerin uygun olmadığı progresif, semptomatik lokal ileri cildin bazal hücreli kanserlerinde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımı,
- veya metastatik cildin bazal hücreli kanserlerinde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımı endikedir.

Progresyon sonrası monoterapi veya başka tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılamaz.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ERIVEDGE, 4.1 Terapötik Endikasyonlar bölümünde belirtilen hastalık alanında uzmanlaşmış bir hekim tarafından reçete edilmeli ve bu hekimin gözetimi altında kullanılmalıdır.

Pozoloji:

Önerilen doz günde bir kez alınan bir adet 150 mg kapsüldür.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik çalışmalarda ERIVEDGE tedavisine, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite görülmesine kadar devam edilmiştir. Hastanın toleransına göre 4 haftalık tedavi kesintilerine izin verilmiştir.

Her hastaya göre optimum tedavi süresi değiştiğinden tedaviye devam etmenin faydaları düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

ERIVEDGE oral kullanım içindir. Kapsüller günde bir kez, aç veya tok karnına suyla bütün halde yutularak alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Hastalara veya Sağlık Mesleği Mensuplarına istenmeyen maruziyeti engellemek için hiçbir durumda kapsüller açılmamalıdır.

Atlanan dozlar:

ERIVEDGE dozunu almayı unutan veya atlayan hastalar, unutulmuş dozu dengelemek için çift doz almamaları konusunda uyarılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin vismodegibin eliminasyonunu etkilemesi beklenmez ve doz ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çok sınırlı veri bulunmaktadır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, istenmeyen etkiler açısından dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği için Ulusal Kanser Enstitüsü Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu (NCI-ODWG) kriterleri temelinde tanımlanan hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir:

- Hafif: Total bilirubin (TB) \leq normalin üst limiti (NÜS), aspartat aminotransferaz (AST) $>$ NÜS veya NÜS $<$ TB $\leq 1,5 \times$ NÜS, AST herhangi bir değer
- Orta: $1,5 \times$ NÜS $<$ TB $<$ $3 \times$ NÜS, AST herhangi bir değer
- Şiddetli: $3 \times$ NÜS $<$ TB $<$ $10 \times$ NÜS, AST herhangi bir değer

(bkz. Bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

ERIVEDGE'in 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği üzerinde çalışılmamıştır.

ERIVEDGE, 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda güvenlilik sebebiyle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). İleri evre bazal hücreli karsinomu olan ve ERIVEDGE ile yapılan 4 klinik çalışmaya

katılan toplam 138 hastanın yaklaşık % 40'ı 65 yaş ve üzerindedir ve bu hastalarla daha genç hastalar arasında güvenilirlik ve etkililik açısından genel bir fark görülmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.
- Gebe ve emziren kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- ERIVEDGE Gebelik Önleme Programına (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6) uymayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir.
- Sarı kantaron (St. John's wort veya *Hypericum perforatum*) isimli bitkisel ürünle birlikte kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Embriyo-fetal ölüm veya ciddi doğum kusurları

ERIVEDGE gebe kadınlara uygulandığında embriyo-fetal ölüme veya ciddi doğum kusurlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.6). Vismodegib gibi Hedgehog yolu inhibitörlerinin (bkz. Bölüm 5.1) çeşitli hayvan türlerinde embriyotoksik ve/veya teratojenik olduğu ve gelişmekte olan embriyoda veya fetüste kraniyofasyal anomaliler, orta hat kusurları ve uzuv bozuklukları gibi ciddi şekil bozukluklarına neden olabileceği kanıtlanmıştır (bkz. Bölüm 5.3). ERIVEDGE gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için kriterler

ERIVEDGE Gebelik Önleme Programı'nda çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar şöyle tanımlanmaktadır:

- Cinsel olgunluğa sahip bir kadın;
 - o Geçmiş 12 ardışık ay içerisinde herhangi bir zamanda menstrüel periyot yaşamış olması,
 - o Histerektomi veya bilateral ooferektomi geçirmemiş olması veya tıbbi olarak doğrulanmış kalıcı prematüre over yetmezliği bulunmaması,
 - o XY genotipine sahip olmaması, Turner sendromu veya uterin agenezisi bulunmaması,
 - o ERIVEDGE ile tedavi de dahil, kanser tedavisi sonrasında amenoreik olması,

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için

ERIVEDGE Gebelik Önleme Programı'na uymayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadın aşağıdaki konularda uyarılmalıdır:

- ERIVEDGE doğmamış bir çocuk için teratojenik risk taşımaktadır.
- Eğer gebeyse veya gebe kalmayı planlıyorsa ERIVEDGE kullanmamalıdır.
- ERIVEDGE tedavisi başlamadan önceki 7 gün içinde, bir Sağlık Mesleği Mensubu tarafından yapılan gebelik testi sonucu negatif olmalıdır.
- ERIVEDGE tedavisi boyunca, amenoreik olsa bile, ayda bir kez gebelik testi yaptırmalı ve testin sonucu negatif olmalıdır.
- ERIVEDGE kullanırken ve son dozun tamamlanmasını takiben 24 ay süreyle gebe kalmamalıdır.
- Etkili kontrasepsiyon yöntemlerine uyabilmelidir.
- ERIVEDGE kullanırken, cinsel ilişkiye girmeyeceğini taahhüt etmediği sürece (mutlak perhiz) iki farklı kabul edilebilir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. aşağıdaki kontrasepsiyon bölümü ve Bölüm 4.6).

- ERIVEDGE tedavisi boyunca veya son dozun tamamlanmasını takiben 24 ay süreyle aşağıdaki durumlardan biriyle karşılaştığı takdirde doktoruna başvurmalıdır:
 - o Eğer gebe kalırsa veya herhangi bir nedenden dolayı gebe olabileceğini düşünüyorsa
 - o Beklenen menstrüel periyodunu atlarsa
 - o Cinsel ilişkiye girmeyeceğini taahhüt etmediği sürece (mutlak perhiz) kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmayı bırakırsa
 - o Tedavi sırasında kontrasepsiyon yöntemini değiştirmek zorunda kalırsa
- ERIVEDGE tedavisi boyunca veya son dozun tamamlanmasını takiben 24 ay süreyle emzirmemelidir.

Erkekler için

Vismodegib sperme geçmektedir. Gebelik sırasında muhtemel fetüs maruziyetini önlemek için erkek hastalar aşağıdaki konularda uyarılmalıdır:

- Gebe bir kadınla korunmasız cinsel ilişkiye girerse, ERIVEDGE doğmamış çocuk için teratojenik risk yaratmaktadır.
- Her zaman tavsiye edilen kontrasepsiyon yöntemini kullanmalıdır (bkz. aşağıdaki kontrasepsiyon bölümü ve Bölüm 4.6).
- ERIVEDGE tedavisi süresince ve son dozu takip eden 2 ay içinde, kadın partneri gebe kalırsa doktoruna bu konuyu bildirmelidir.

Sağlık Mesleği Mensupları için

Sağlık Mesleği Mensupları, hastalarının ERIVEDGE Gebelik Önleme Programı'nın tüm koşullarını anlamasını sağlayacak şekilde hastalarını eğitmelidirler.

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve son dozun tamamlanmasını takip eden 24 ay süreyle, biri yüksek ölçüde etkili bir yöntem, ikincisi bariyer yöntemi olmak üzere iki farklı kabul edilir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Erkekler

Erkek hastalar vazektomi sonrasında dahi, tedavi boyunca ve son dozun tamamlanmasını takiben 2 ay süreyle kadınlarla cinsel ilişki sırasında her zaman (mümkünse spermisitli) prezervatif kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Gebelik Testi

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, tedavi başlamadan önceki 7 gün içinde ve tedavi süresince ayda bir kez Sağlık Mesleği Mensubu tarafından tıbbi olarak gözlemlenen gebelik testi yapılmalıdır. Gebelik testlerinin minimum hassaslık değeri 25 mIU/mL olmalıdır. ERIVEDGE tedavisi sırasında amenore yaşayan hastalar, tedavi devam ettiği sürece ayda bir kez gebelik testi yaptırmaya devam etmelidir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Olan Kadınlar için Reçeteleme ve İlaç Verme Kısıtlamaları ERIVEDGE'in başlangıç reçetesi ve ilk uygulanması, negatif gebelik sonucunun alındığı testten sonra en fazla 7 gün içinde olmalıdır (gebelik testinin günü = gün 1). ERIVEDGE reçeteleri, 28 günle sınırlı olmalı ve tedavinin devamı yeniden reçetelemeyi gerektirmelidir.

Eğitim Materyali

Sağlık Mesleği Mensuplarına ve hastalara, embriyo ve fetüste ERIVEDGE maruziyetini önlemek için yardımcı olmak amacıyla, ERIVEDGE kullanımı ile ilgili potansiyel riskleri anlatan eğitim materyali (ERIVEDGE Gebelik Önleme Programı) ruhsat sahibi tarafından sağlanacaktır.

Postnatal Gelişim Üzerindeki Etkiler

ERIVEDGE'e maruz kalan pediyatrik hastalarda prematür epifiz kapanması ve erken ergenlik rapor edilmiştir. Uzun eliminasyon yarı ömrüne bağlı olarak, bu olaylar ilacın kesilmesinden sonra meydana gelebilir veya gelişebilir. Hayvanlarda, vismodegibin diş gelişimi üzerinde geri döndürülemez ciddi değişikliklere (odontoblastların dejenerasyonu/nekrozu, diş pulpasında sıvı dolu kist oluşumu, diş kanalında osifikasyon ve hemoraj) ve epifiz büyüme plağının erken kapanmasına yol açtığı gözlenmiştir. Prematüre epifiz kapanması bulguları infantlar ve çocuklar için boyun kısa kalması ve diş bozuklukları riski olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Kan Bağışı

Hastalar ERIVEDGE alırken ve ERIVEDGE'in son dozunu takip eden 24 ay süreyle kan veya kan ürünleri bağışlamamalıdır.

Sperm Bağışı

Erkek hastalar ERIVEDGE alırken ve ERIVEDGE'in son dozunu takip eden 2 ay süreyle sperm bağışlamamalıdır.

Etkileşimler

Vismodegib için plazma konsantrasyonlarında ve etkililiğinde azalma riski ortadan kaldırılamadığı için güçlü CYP indükleyicileriyle (örn.; rifampisin, karbamazepin veya fenitoin) eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK)

İleri evre bazal hücreli karsinom (BHK) hastalarında kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişme riski artar. ERIVEDGE ile tedavi gören ileri evre BHK hastalarında SHK vakaları raporlanmıştır. SHK'nin ERIVEDGE tedavisiyle ilişkili olup olmadığı saptanmamıştır. Dolayısıyla, ERIVEDGE alan tüm hastalar rutin olarak izlenmeli ve standart SHK tedavisi ile tedavi edilmelidir.

İlave Tedbirler

Hastalar, bu ilacı hiçbir durumda başka bir kişiye vermemeleri konusunda uyarılmalıdır. Tedavi sonunda kullanılmayan kapsüller derhal lokal gerekliliklere uygun olarak hasta tarafından imha edilmelidir (örneğin uygun olan durumlarda kapsüller hekime veya eczacıya geri götürülebilir).

Yardımcı Maddeler

ERIVEDGE laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların vismodegib üzerindeki etkileri

Vismodegib ve pH arttırıcı ajanlar arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik (PK) etkileşimler olması beklenmemektedir. Bir klinik çalışmanın bulguları, her vismodegib uygulamasından 2 saat önce verilen 20 mg rabeprazol (bir proton pompa inhibitörü) ile 7 günlük eşzamanlı tedaviden sonra vismodegib bağlı olmayan ilaç konsantrasyonlarında %33 azalma olduğunu göstermiştir. Bu etkileşimin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir.

Vismodegib ve CYP450 inhibitörleri arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler olması beklenmemektedir. Bir klinik çalışmanın bulguları, günlük 400 mg flukonazol (orta düzeyde CYP2C9 inhibitörü) ile eşzamanlı tedaviden sonra 7. günde vismodegib bağlı olmayan ilaç konsantrasyonlarında %57 artış olduğunu göstermiştir ancak bu etkileşimin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir. Günlük 200 mg itrakonazol (güçlü CYP3A4 inhibitörü), sağlıklı gönüllülerde 7 günlük eşzamanlı tedavi ardından vismodegib EAA_{0-24saat} değerini etkilememiştir.

Vismodegib ve P-gp inhibitörleri arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler olması beklenmemektedir. Bir klinik çalışmanın bulgularına göre, sağlıklı gönüllülerde vismodegib ve itrakonazol (güçlü P-glikoprotein inhibitörü) arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim belirlenmemiştir.

Vismodegib, CYP indükleyicilerle (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, sarı kantaron olarak anılan St. John's wort veya *Hypericum perforatum* isimli bitkisel ilaç) birlikte kullanıldığında, vismodegib maruziyeti azalabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Vismodegibin eş zamanlı kullanılan ilaçlar üzerindeki etkileri

Kontraseptif Steroidler

Kanser hastalarında yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasının sonuçları, etinil estradiol ve noretindron için sistemik maruziyetin vismodegible birlikte kullanıldıklarında değişmediğini göstermiştir. Ancak, etkileşim çalışması yalnızca 7 gün süreli olmuştur ve daha uzun süreli tedavide vismodegibin kontraseptif steroidleri metabolize eden bir enzim indükleyicisi olduğu göz ardı edilemez. İndüksiyon kontraseptif steroidlerin sistemik maruziyetinin düşmesine, dolayısıyla kontraseptif etkililiğinin düşmesine yol açabilir.

Spesifik Enzimler ve Taşıyıcılar Üzerine Etkiler

In vitro çalışmalar, vismodegibin meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibitörü olarak rol alma potansiyeli olduğunu ortaya koymaktadır. *In vivo* etkileşim verileri mevcut değildir. Vismodegibin, rosuvastatin, topotekan ve sülfasalazin gibi, bu proteinle taşınan ilaçların maruziyetini artırma olasılığı göz ardı edilemez. Eş zamanlı kullanım dikkatle uygulanmalıdır ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

Vismodegib ve CYP450 substratları arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimleri olması beklenmemektedir. *In vitro*, CYP2C8 vismodegib inhibisyonu için en hassas CYP izoformudur. Ancak, kanser hastalarında yapılan ilaç-ilaç etkileşim çalışması sonuçları rosiglitazonun (bir CYP2C8 substratı) sistemik maruziyetinin vismodegible birlikte kullanıldığında değişmediğini göstermiştir. Dolayısıyla, vismodegib tarafından CYP enzimleri *in vivo* inhibisyonu göz ardı edilebilir.

In vitro, vismodegib OATP1B1'in bir inhibitörüdür. Vismodegibin, bosentan, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valsartan ve statinler gibi OATP1B1 substratlarının maruziyetini arttırdığı göz ardı edilemez. Özellikle vismodegible statinlerin birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk Doğurma Potansiyeli Olan Kadınlar

Vismodegibin yol açabileceği embriyo-fetal ölüm veya ciddi doğum kusurları riski nedeniyle, ERIVEDGE kullanan kadınlar gebe olmamalı veya tedavi boyunca ve tedavi bitiminden 24 ay sonrasına kadar gebe kalmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

ERIVEDGE Gebelik Önleme Programı'na uymayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ERIVEDGE kontrendikedir.

Gebelik veya menstrüel periyodun atlanması durumunda

Eğer hasta gebe kalırsa, menstrüel periyodu atlarsa veya herhangi bir sebepten dolayı gebe olabileceğinden şüpheleniyorsa, derhal doktoruna haber vermelidir.

ERIVEDGE tedavisi sırasında menstrüel periyodun atlanması halinde tıbbi değerlendirme ve doğrulanma yapılana kadar hasta gebe olarak kabul edilmelidir.

Kadınlar ve Erkeklerde Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, ERIVEDGE tedavisi süresince ve tedavi bitiminden 24 ay sonrasına kadar, biri yüksek ölçüde etkili bir yöntem, ikincisi bariyer yöntemi olmak üzere iki farklı kabul edilir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Menstrüel periyotları düzensiz olan ya da durmuş olan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında verilen tavsiyelere uymalıdır.

Erkekler

Vismodegib sperme geçmektedir. Gebelik sırasında muhtemel fetüs maruziyetini önlemek için, erkek hastalar vazektomi sonrasında dahi, tedavi süresince ve son ERIVEDGE dozunu takip eden 2 ay süresince kadınlarla cinsel ilişki sırasında prezervatif (mümkünse spermisitli) kullanılmalıdır.

Aşağıda, yüksek ölçüde efektif doğum kontrol yöntemleri sıralanmıştır:

- Hormonal depo enjeksiyonu

- Tubal sterilizasyon
- Vazektomi
- Rahim içi araç (RİA)

Aşağıda kabul edilebilir bariyer yöntemli doğum kontrol yöntemleri sıralanmıştır:

- Tüm erkek prezervatifleri (mümkünse spermisidli)
- Diyafram (mümkünse spermisidli)

Gebelik dönemi

ERIVEDGE, gebelik döneminde kontrendikedir. Gebelik sırasında kullanıldığında, ERIVEDGE embriyo-fetal ölüme veya ciddi doğum kusurlarına sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.4). Çeşitli hayvanlarda, vismodegib gibi Hedgehog yolağı inhibitörlerinin (bkz. Bölüm 5.1) embriyotoksik ve/veya teratojenik olduğu ve kraniyofasiyal anormallikler, orta hat kusurları, uzuv bozuklukları gibi ciddi şekil bozukluklarına yol açabileceği gösterilmiştir. ERIVEDGE ile tedavi gören bir kadının gebe kalması durumunda tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

Laktasyon dönemi

ERIVEDGE'in insan sütüne ne oranda geçtiği bilinmemektedir. Ciddi gelişim bozukluklarına yol açma potansiyeli sebebiyle ERIVEDGE tedavisi süresince ve son doz alındıktan 24 ay sonrasına kadar geçen süreçte kadınlar emzirmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

ERIVEDGE tedavisi ile, kadınlarda üreme yeteneği olumsuz olarak etkilenebilir (bkz. Bölüm 5.3). Kadınlarda üreme yeteneğinin geri döndürülebilme potansiyeli bilinmemektedir.

Ayrıca, klinik çalışmalarda çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda amenore gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ERIVEDGE tedavisine başlamadan önce, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarla üreme yeteneğinin korunması yöntemleri tartışılmalıdır.

Erkeklerde üreme yeteneğinin etkilenebilmesi beklenmemektedir. (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ERIVEDGE'in araç sürme ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi yoktur ya da bu etki ihmal edilebilir seviyededir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Hastaların %30'undan fazlasında meydana gelen istenmeyen etkiler kas spazmları (%74,6), alopesi (%65,9), disguzi (%58,7), kilo kaybı (%50,0), yorgunluk (%47,1), mide bulantısı (%34,8) ve diyare (%33,3) idi.

İstenmeyen etkilerin tablo halindeki özeti

İstenmeyen etkiler aşağıdaki Tablo 1'de sistem organ sınıfına (SOS) ve mutlak sıklık değerine göre gösterilmiştir.

Sıklık değerleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

ERIVEDGE'in güvenilirliği, metastatik (mBHK) ve lokal ileri bazal hücreli karsinomu (liBHK) içeren ileri evre bazal hücreli karsinom (ieBHK) için tedavi gören 138 hastayı kapsayan klinik çalışmalardan alınan sonuçlara göre derlenmiştir. Bu dört adet açık etiketli faz 1 ve 2 klinik çalışmada, hastalar ≥ 150 mg dozajlarda en az bir doz ERIVEDGE monoterapisi ile tedavi edilmiştir. >150 mg dozlar klinik çalışmalarda yüksek plazma konsantrasyonlarına neden olmamıştır ve >150 mg dozlar uygulanan hastalar analize dahil edilmiştir. Ek olarak, 150 mg vismodegible tedavi edilen 1215 ieBHK hastasının dahil edildiği onay sonrası dönem çalışmasında güvenilirlik değerlendirilmiştir. Genel olarak güvenilirlik profili, metastatik bazal hücreli karsinomu (mBHK) olan hastalar ile lokal ileri evre bazal hücreli karsinomu (liBHK) olan hastalarda ve tüm çalışmalar arasında aşağıda anlatıldığı gibi tutarlı olmuştur.

Tablo 1 Klinik alışmalarda ERIVEDGE tedavisi uygulanan hastalarda görülen istenmeyen etkiler

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Endokrin hastalıkları			Erken ergenlik
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştahta azalma	Dehidratasyon	
Sinir sistemi hastalıkları	Disguzi Aguzi	Hipoguzi	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Diyare Konstipasyon Kusma Dispepsi	st abdominal ağrı Abdominal ağrı	
Hepatobilyer hastalıklar		Hepatik enzimlerde yükselme**	İlaca bağlı karaciğer hasarı*****
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Alopesi Pirrit Döküntü	Madarosis (Kirpik ve kaşlarda dökülme) Anormal tüylenme	
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kas spazmları Artralji Uzuvlarda ağrı	Sırt ağrısı Kas iskelet sistemine bağlı göğüs ağrısı Miyalji Yan ağrısı Kas iskelet sistemi ağrısı Kan kreatinin	Prematür epifiz kapanması ****

		fosfokinaz yükselmesi***	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore*		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Kilo kaybı Halsizlik Ağrı	Asteni	

Advers olayların derecelerine dair tüm raporlamalar, özellikle belirtilmediği sürece, Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) – Advers Olaylar için Yaygın Terminoloji v 3.0 kullanılarak yapılmıştır.

- * Yapılan klinik çalışmalarda, ileri evre bazal hücreli karsinomu olan 138 hastadan 10’u çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadındır. Bu kadınlardan 3’ünde (%30) amenore görülmüştür.
- ** Bu terimleri içerir; anormal karaciğer fonksiyon testleri, yükselmiş kan bilirubini, yükselmiş gama-glutamil transferaz, yükselmiş aspartat aminotransferaz, yükselmiş alkalın fosfataz, yükselmiş karaciğer enzimleri.
- *** Onay sonrası çalışmada güvenliliğin değerlendirildiği 1215 hastada gözlenmiştir.
- **** Pazarlama sonrası dönemde medulablastomalı hastalarda ayrı vakalar görülmüştür.
(bkz. Bölüm 4.4)
- ***** Pazarlama sonrası dönemde hastalarda ilaca bağlı karaciğer hasarı bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ERIVEDGE, önerilen 150 mg günlük dozdan 3,6 kat daha yüksek dozlarda uygulanmıştır. Bu klinik çalışmalar sırasında plazma ilaç düzeyleri veya toksisitede artış görülmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar; Diğer antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01XX43

Etki mekanizması

Vismodegib, Hedgehog yolağının oral olarak uygulanan küçük moleküllü inhibitörüdür. Smoothened transmembran protein (SMO) üzerinden Hedgehog yolağı sinyal iletimi, GLI (Glioma-associated onkogene: gliomla ilişkilendirilmiş onkojen) transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ve nükleer lokalizasyonuna ve Hedgehog hedef genlerinin

indüklenmesine neden olur. Bu genlerin birçoğu çoğalma, sağkalım ve farklılaşmada rol oynar. Vismodegib, SMO proteinine bağlanıp inhibe ederek Hedgehog sinyal transdüksiyonunu bloke eder.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Pivotal ERIVANCE (SHH4476g) çalışması, uluslararası, tek kollu, çok merkezli, açık etiketli, 2 kohortlu bir çalışmadır. Metastatik Bazal Hücreli Karsinom (mBHK), deriden lenf nodları, akciğer, kemikler ve/veya iç organlar gibi vücudun diğer kısımlarına yayılmış BHK olarak tanımlanır. Lokal İleri Bazal Hücreli Karsinom (liBHK), kutanöz lezyonları cerrahi için uygun olmayan (ameliyat edilemeyen, küratif rezeksiyonun muhtemel gözükmediği birden çok kez rekürans görülen veya cerrahi işlemin önemli deformiteye veya morbiditeye neden olacağı) ve radyoterapinin başarısız veya kontrendike olduğu veya uygun olmadığı hastalardaki BHK için tanımlanmıştır. Çalışmaya kaydedilmeden önce BHK tanısı histoloji yoluyla doğrulanmıştır. En az bir İleri Evre Bazal Hücreli Karsinom (ieBHK) lezyonu olan ve çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan Gorlin sendromu hastaları da çalışmaya alınmıştır. Hastalara günlük 150 mg oral ERIVEDGE dozuyla tedavi uygulanmıştır.

Etkililiğin değerlendirilebileceği popülasyonda medyan yaş 62'dir (hastaların %46'sı en az 65 yaşındadır), %61'i erkektir ve %100'ü beyazdır. mBHK kohortu için, cerrahi (%97), radyoterapi (%58) ve sistemik tedaviler (%30) dahil olmak üzere hastaların %97'sine daha önce tedavi uygulanmıştır. liBHK kohortu için (n=63), cerrahi (%89), radyoterapi (%27) ve sistemik/topikal tedaviler (%11) dahil olmak üzere hastaların %94'üne daha önce tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalar için medyan tedavi süresi 12,9 aydır (aralık, 0,7 ila 47,8 aydır).

Birincil sonlanım noktası, bağımsız inceleme merkezi (IRF) tarafından Tablo 2'de açıklanan şekilde değerlendirilen objektif yanıt oranıdır. Objektif yanıt, en az 4 hafta arayla iki ardışık değerlendirmeye belirlenen tam veya kısmi yanıt olarak tanımlanmıştır. mBHK kohortunda, tümör yanıtı Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) versiyon 1.0 uyarınca değerlendirilmiştir. liBHK kohortunda tümör yanıtı, harici tümörün ve ülserasyonun görsel değerlendirmesi, tümör görüntüleme (uygun ise) ve tümör biyopsisi temel alınarak değerlendirilmiştir. liBHK kohortundaki hasta şu kriterlerin en az birini karşılıyorsa ve hastada progresyon görülmediyse yanıt veren olarak kabul edilir: (1) hedef lezyonlarda başlangıca göre radyolojik olarak ölçülen lezyon boyutunda \geq %30 azalma [en uzun çap toplamı]; (2) gözle görülebilen hedef lezyonların boyutunda başlangıca göre en uzun çap toplamında \geq %30 azalma; (3) tüm hedef lezyonlarda tam ülserasyon kaybı. Ana veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2 SHH4476g Objektif Yanıt Oranı (çalışmaya son hasta alınımından sonra IRF tarafından 21 aylık ve Araştırmacı tarafından 39 aylık takip): Etkililik-Değerlendirilebilir Hastalar^{*,†}

	IRF Değerlendirmesi ile mBHK (n = 33)	IRF Değerlendirmesi ile liBHK (n =63)	Araştırmacı Değerlendirmesi ile mBHK (n = 33)	Araştırmacı Değerlendirmesi ile liBHK (n =63)
Yanıt Verenler	11 (% 33,3)	30 (% 47,6)	16 (% 48,5)	38 (% 60,3)
Genel Yanıt için %95 GA	(% 19,2 _† ; % 51,8)	(% 35,5 _‡ ; % 60,6)	(% 30,8 _‡ ; % 66,2)	(% 47,2 _‡ ; % 71,7)
Tam Yanıt	0	14 (% 22,2)	0	20 (% 31,7)
Kısmi Yanıt	11 (% 33,3)	16 (% 25,4)	16 (% 48,5)	18 (% 28,6)
Stabil Hastalık	20	22	14	15
Progresif Hastalık ‡	1	8	2	6
Medyan Yanıt Süresi (ay)	7.6	9.5	14,8	26,2
(%95 GA)	(5,5 _† ; 9,4)	(7,4 _‡ ; 21,4)	(5,6 _‡ ; 17,0)	(9,0 _‡ ; 37,6)
Medyan Progresyonsuz Sağkalım (ay)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95 % GA)	(7,4 _‡ ; 11,1)	(7,4 _‡ ; 14,8)	(7,4 _‡ ; 16,6)	(10,2 _‡ ; 28,0)
Medyan Genel Sağkalım (ay) (%95 GA)			33.4 (18,1 _‡ ; DS)	DS (DS _‡ ; DS)
1-yıl sağkalım oranı (%95 GA)			% 78,7 (64,7 _‡ ; 92,7)	% 93.2 (86.8 _‡ ; 99.6)

DS: Değeri saptanamamaktadır.

* Etkililiğin değerlendirilebileceği hasta popülasyonu, arşiv doku veya temel biyopsi bağımsız bir patolog tarafından BHK ile tutarlı olarak yorumlanan, araştırılmakta olan ilaçtan herhangi bir miktarda alan, çalışmaya katılmış tüm hastalar olarak tanımlanmıştır.

† Değerlendirilemez/kayıp veriler, 1 mBHK hastası ve 4 liBHK hastasını içermektedir.

‡ liBHK kohortu, aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin karşılanması olarak tanımlanmıştır:

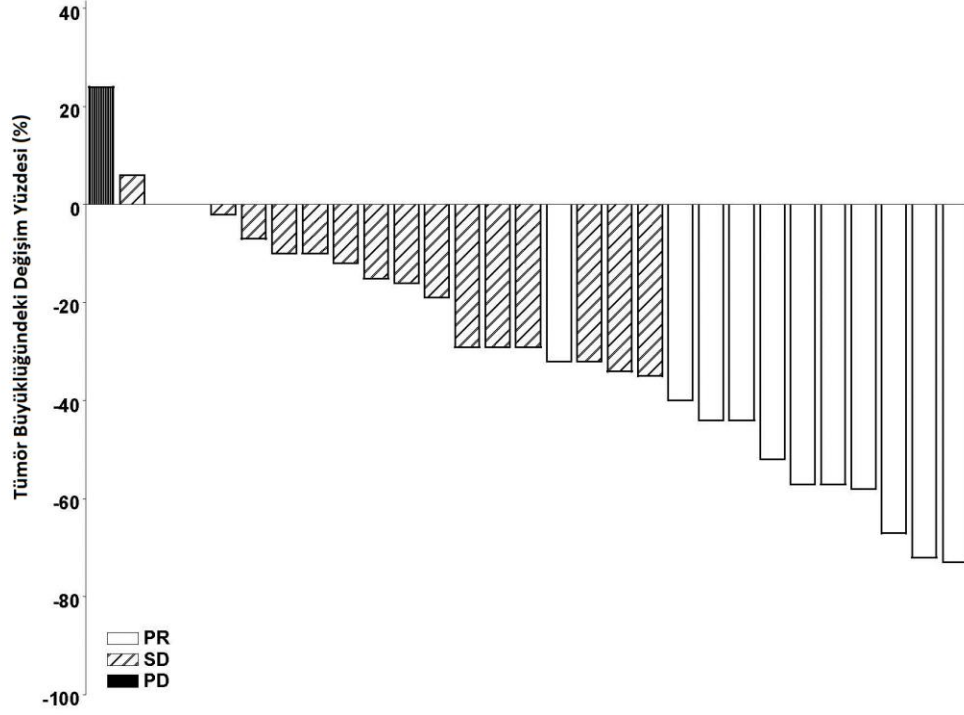
- 1) Hedef lezyonların ucundaki en uzun boyutların toplamındaki (SLD) artışın \geq %20 olması (radyolojik veya harici olarak görsel değerlendirme ile)
- 2) Hedef lezyonlarda en az iki hafta boyunca iyileşme görülmeksizin yeni ülserasyon oluşumu
- 3) Radyolojik veya fiziksel muayene ile yeni lezyon saptanması
- 4) RECIST'e göre hedef olmayan lezyonların progresyonu

*** liBHK hastalarının %54'ünde, 24. haftada histopatolojik değerlendirmede BHK'ye rastlanmamıştır.

Şekil 1 ve 2'deki her hasta için hedef lezyon boyutundaki maksimum azalmayı ifade eden grafiklerde (waterfall plot analizi) görüldüğü gibi, her iki kohorttaki hastaların çoğunluğunda IRF ile değerlendirildiği üzere tümör küçülmesi görülmüştür.

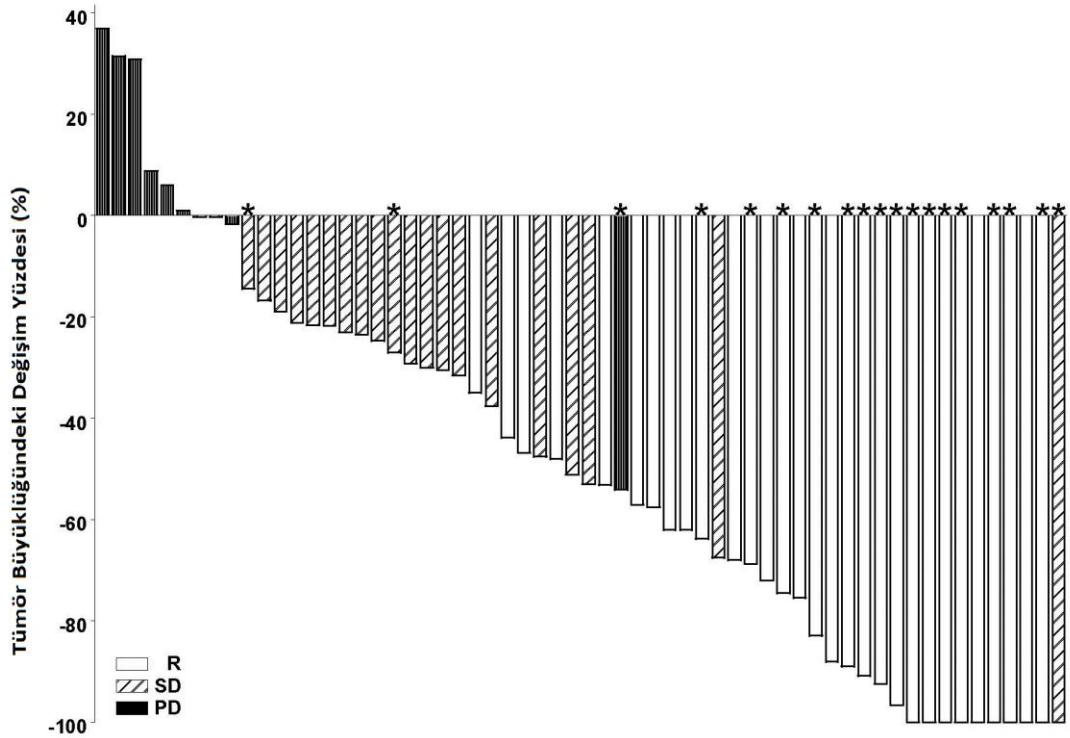
Şekil 1

SHH4476g Metastatik Bazal Hücreli Karsinom Kohortu



Not: Tümör büyüklüğü hedef lezyonların en uzun boyutlarının toplamına bağlıdır. PD: progresif hastalık, SD: stabil hastalık, PR: kısmi yanıt. Tümör büyüklüğü 0 olan üç hasta, en iyi değişim yüzdesine sahiptir; bu hastalar şekilde minimal pozitif barlarla gösterilmiştir. Dört hasta şekilden çıkarılmıştır: stabil hastalığı olan 3 hasta yalnızca hedef olmayan lezyonlarla değerlendirilmiştir ve 1 hasta değerlendirilemez durumdadır.

Şekil 2 SHH4476g Lokal İleri Bazal Hücreli Karsinom Kohortu



Not: Tümör büyüklüğü hedef lezyonların en uzun boyutlarının toplamına bağlıdır. PD: progresif hastalık, SD: stabil hastalık, R: yanıt, *: ülserasyon(lar)ın tamamının kaybolması. Yanıt değerlendirmesi yukarıda anlatıldığı gibi bileşik sonlanım noktasına dayanmaktadır. Dört hastanın lezyon ölçümü yoktur ve şekle dahil edilmemiştir.

Maksimum tümör azalması için süre

IRF değerlendirmesine göre, tümör küçülmesi yaşayan hastalarda, maksimum tümör küçülmesine kadar geçen medyan süre liBHK hastalarında 5,6 ay ve mBHK hastalarında 5,5 aydır. Araştırmacı değerlendirmesine göre maksimum tümör küçülmesine kadar geçen medyan süre liBHK hastalarında 6,7 ay ve mBHK hastalarında 5,5 aydır.

Kardiyak elektrofizyoloji

60 sağlıklı gönüllüde yapılan kapsamlı bir QTc çalışmasında, ERIVEDGE terapötik dozlarının QTc aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Onay sonrası çalışma sonuçları

Onay sonrası yapılan, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan, çok merkezli, faz II klinik çalışmaya (MO25616), 1215'i etkililik ve güvenlik ölçümü için değerlendirilebilir olan, ieBHK (n=1119) veya mBHK (n=96), 1232 ileri seviye BHK hastası dahil edilmiştir.

LiBHK, ameliyata uygun olmayan (ameliyat edilemeyen veya ameliyat halinde ciddi deformasyona sebep olabilecek) veya radyoterapinin başarısız olduğu veya kontraendike olduğu kütanöz lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Metastatik BHK

histolojik olarak doğrulanmış uzak metastaz olarak tanımlanmıştır. Çalışma başlangıcından önce, BHK tanısı histolojik olarak doğrulanmıştır. Hastalar günde oral yoldan alınan 150 mg ERIVEDGE ile tedavi edilmiştir. Tüm hastaların medyan yaşı 72'dir. Hastaların büyük çoğunluğu erkektir (%57); bu hastalardan %8'i mBHK hastası iken %92'si liBHK hastasıdır. Metastatik kohortta, hastaların büyük çoğunluğu, %91'i ameliyat, %62'si radyoterapi ve %16'sı sistemik tedavi olmak üzere önceden tedavi almıştır. Lokal ileri kohortta, hastaların büyük çoğunluğu, %85'i ameliyat, %28'i radyoterapi ve %7'si sistemik tedavi olmak üzere önceden tedavi almıştır. Tüm hastalar için medyan tedavi süresi 8,6 aydır (0-44,1 ay aralığı).

RECIST v1.1'e göre, etkililik ölçümünde, hastalığı histolojik ve ölçüme dayalı olarak doğrulanmış hastaların sırasıyla %68,5'i ve %36,9'u liBHK ve mBHK kohortlarında tedaviye yanıt vermiştir. Doğrulanmış yanıtı olan hastalarda (kısmi veya tam), meydan yanıt süresi liBHK kohortunda 23,0 ay (%95 GA: 20,4, 26,7) ve mBHK kohortunda 13,9 aydır (%95 GA: 9,2, NE). Tam cevap mBHK kohort hastalarının %4,8'inde ve liBHK hastalarının %33,4'ünde gözlenmiştir. Kısmi cevap mBHK kohort hastalarının %32,1'inde ve liBHK kohort hastalarının %35,1'inde gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda veri bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

ERIVEDGE suda çözünürlüğü düşük, oldukça geçirgen bir bileşiktir (BCS Sınıfı 2). ERIVEDGE'in tek doz mutlak biyoyararlanımı %31,8 (14,5)'dir. Tek doz 270 mg ve 540 mg ERIVEDGE sonrasında maruziyette dozla orantılı artış görülmemesinden anlaşıldığı üzere, absorpsiyon doyurulabilir. Klinik olarak ilgili koşullarda (kararlı durum), vismodegibin farmakokinetiği gıdalardan etkilenmez. Bu nedenle, ERIVEDGE yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Dağılım:

Vismodegib için dağılım hacmi düşüktür, 16,4 ila 26,6 L aralığında değişir. Vismodegibin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda yüksektir (%97). Vismodegib insan serum albüminine ve alfa-1-asit glikoproteine (AAG) bağlanır. AAG'ye *in vitro* bağlanma, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda doyurulabilir. İnsanlarda *eks vivo* plazma proteinine bağlanma >%99'dur. Vismodegib konsantrasyonları AAG düzeyleriyle büyük oranda korelasyon gösterir, AAG ve toplam ilaç tüketim süresi paralel dalgalanma gösterir ve bağlanmamış ilaç düzeyleri sürekli olarak düşüktür.

Biyotransformasyon:

Vismodegib, metabolizma ve ana ilacın atılımının birleşimiyle yavaşça elimine edilir. Vismodegib plazmada baskındır, toplam dolaşımdaki ilaçla ilgili bileşenlerin %98'inden fazlasını temsil eden konsantrasyona sahiptir. Vismodegibin insanlardaki metabolik yolları oksidasyon, glukuronidasyon ve yaygın olmayan bir piridin halkası bölünmesini içerir. CYP2C9'un vismodegibin *in vivo* metabolizasyonuna kısmen katkıda bulunduğu görülmüştür.

Eliminasyon:

Radyoaktif olarak işaretli ilacın oral uygulanmasını takiben vismodegib absorbe edilir ve metabolizma ile ana ilacın atılmasının birleşimiyle yavaşça elimine edilir; bunun çoğunluğu dışkıda geri kazanılır (uygulanan dozun %82'si) uygulanan dozun %4,4'ü idrarda geri kazanılır. Vismodegib ve ilişkili metabolik ürünleri esasen karaciğer yoluyla elimine edilir. Tek oral dozu takiben vismodegib, 12 günlük terminal yarı ömre sahiptir.

Vismodegibin kararlı halde gözle görülür yarılanma ömrünün, devamlı günlük dozlama ile 4 gün olduğu belirlenmiştir. Devamlı günlük dozlama ile, vismodegib toplam plazma konsantrasyonlarında 3 kat akümülyasyon olmaktadır.

Vismodegib *in vitro* koşullarda UGT2B7'yi inhibe eder ve inhibisyonun bağırsakta *in vivo* olarak gerçekleşebileceği ihmal edilemez.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Sürekli günde bir kez dozlama sonrasında, vismodegib farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı görülür. Tek doz yarı ömrü dikkate alındığında, hastalardaki kararlı durum plazma konsantrasyonları beklenenden hızlı elde edilir (genellikle sürekli günlük dozlamının yaklaşık 7. gününe kadar) ve beklenenden düşük birikim görülür. Kararlı durumda vismodegibin görünen yarı ömrünün sürekli günlük dozlama durumunda 4 gün olduğu tahmin edilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalara ilişkin sınırlı veri mevcuttur. ieBHK'lı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %40'ı geriyatrik yaştadır (65 yaşında ve daha büyük). Popülasyon farmakokinetik analizi, yaşın vismodegibin kararlı durum konsantrasyonu üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:

121 erkek ve 104 kadından alınan verilerin toplandığı popülasyon farmakokinetik analizine göre, cinsiyet vismodegib farmakokinetiğini etkilememektedir.

İrk:

Beyaz ırk dışındaki hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Beyaz ırktan olmayan hastaların sayısı toplam popülasyonun (6 Siyahi, 219 Beyaz) %3'ünden azını kapsadığı için, popülasyon farmakokinetiğinde ırk bir alt kol olarak incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Oral uygulanan vismodegib böbreklerden düşük düzeyde atılır. Bu nedenle hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliğinin, vismodegibin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermesi beklenmez. Hafif (BYA –Beden Yüzey Alanı- indeksine göre KrKl 50 ila 80 mL/dak, n=58) ve orta (BYA indeksine göre KrKl 30 ila 50 mL/dak, n=16) böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir popülasyon farmakokinetik analiz temelinde, böbrek fonksiyonunda hafif ve orta düzeyde bozukluk vismodegibin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda çok kısıtlı veri bulunmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Vismodegibin majör eliminasyon yolları karaciğer metabolizmasını ve

biliyer/intestinal sekresyonu kapsar. Birden fazla vismodegib dozu ardından, karaciğer yetmezliği (yetmezliğin derecesi hastanın AST ve total bilirubin düzeylerine göre belirlenmiştir) olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada; hafif (NCI-ODWG kriterleri, n=8), orta (NCI-ODWG kriterleri, n=6) ve şiddetli (NCI-ODWG kriterleri, n=3) karaciğer yetmezliği olan hastalarda vismodegibin farmakokinetik profilinin karaciğer fonksiyonu normal olgulara (n=9) benzer olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalara ilişkin farmakokinetik veriler yetersizdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

ERIVEDGE'in klinik öncesi güvenlilik profili farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde değerlendirilmiştir.

Tekrarlı doz toksisitesi

Genel olarak, ERIVEDGE'in sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarındaki tolerabilitesi, vücut ağırlığı artışında ve yiyecek tüketiminde azalma dahil spesifik olmayan toksisite belirtileriyle kısıtlanmıştır. Klinik açıdan önemli maruziyetlerdeki ilave bulgular: dışkı değişimleri, iskelet kasının seğirmesi veya tremor, alopesi, patilerde şişme, foliküler hiperkeratoz ve enflamasyon ile LDL ve HDL kolesterol artışı olmuştur. Klinik açıdan önemli maruziyetlerde bazı köpeklerde hematokrit veya trombosit sayısında azalma gözlenmiştir; bununla birlikte, etkilenen hayvanların kemik iliğinde primer etkiye ilişkin bir kanıt saptanmamıştır.

Karsinojenite

Karsinojenite çalışmaları fare ve sıçanlarda gerçekleştirilmiştir. Karsinojenik potansiyel sadece sıçanlarda tanımlanmış olup, pilomatriksomalar ve keratoakantomlar dahil sırası ile önerilen insan dozunda kararlı-durum EAA(0-24 sa) $\geq 0,1$ -kat ve $\geq 0,6$ -kat benign saç folikül tümörleri ile limitlidir. Benign saç folikül tümörleri ERIVEDGE klinik çalışmalarında bildirilmemiştir ve bu bulgunun insanlar için önemi açık değildir.

Mutajenite

İn vitro testlerde (ters bakteriyel mutagenез [Ames] ve insan lenfosit kromozom aberasyon testleri) veya *in vitro* sıçan kemik iliği mikronükleus testinde genotoksisiteye dair bir kanıt yoktur.

Fertilite

26 haftalık vismodegib sıçan fertilite çalışmasında, sperm keselerinin net ağırlıklarında belirgin artış ve prostat net ağırlıklarında azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, organ ağırlığının genel vücut ağırlığına oranı; epididimis, epidim kuyruğu, testis ve sperm keseleri için belirgin artış göstermiştir. Aynı çalışmada, erkek üreme organlarında histopatolojik sonuçlara rastlanmamış ve hareketli sperm yüzdesi de dahil olmak üzere fertilite sonlanım noktalarında tedavi süresince (100 mg/kg/gün) ve iyileşme evresinde (kararlı durumda önerilen insan dozunun EAA_{0-24sa} (eğri altında kalan alan) 1,3 katına tekabül eden) etki görülmemiştir. Ek olarak, 26 haftaya ulaşan ve cinsel açıdan olgun sıçan ve köpeklerle yapılan vismodegib genel toksiside çalışmasında, erkek üreme organları üzerinde etki gözlenmemiştir. Cinsel açıdan olgun olmayan ve günde 50 mg/kg ve fazlası vismodegib uygulanan köpeklerle yapılan 4 haftalık vismodegib genel

toksisite çalışması sonucunda, dejenere germ hücre sayısında artış ve hipospermi gözlenmiştir.

26 haftalık vismodegib sıçan fertilité çalışmasında, günde 100 mg/kg vismodegible olan tedavinin kesilmesinin hemen ardından azalmış implantasyon, artmış preimplantasyon kayıp yüzdesi ve azalmış canlı embriyolu anne hayvan sayısı da dahil olmak üzere diři üreme organları üzerinde vismodegib ile ilişkili etkiler gözlenmiştir. 16 haftalık iyileşme sürecinin ardından benzer sonuçlar gözlenmemiştir. Bağlantılı hiçbir histopatolojik değişiklik görülmemiştir. Diři sıçanlarda günde 100 mg/kg, önerilen insan dozunun EAA_{0-24sa} denge durumunun 1,2 katına tekabül eder. Buna ilaveten, 26 haftalık genel toksisite araştırmasında günde 100 mg/kg vismodegib tedavisi süresince korpus luteum miktarında azalma gözlemlenmiş ve bu etki 8 haftalık iyileşme süresi sonrasında tersine dönmemiştir.

Teratojenite

Gebe sıçanlara organogenez sırasında vismodegib uygulanan bir embriyofetal gelişim çalışmasında, vismodegib plasentayı geçmiştir ve konseptüs için ciddi düzeyde toksiktir. Hastalarda tipik kararlı hal maruziyetinin %20'sine denk gelen bir dozda anne hayvanların fetüslerinde kraniyofasiyal anormallikler, açık perine ve eksik ve/veya birleşik parmak gibi şekil bozuklukları gözlenmiştir ve daha yüksek dozlarda %100 embriyoletalite vakası görülmüştür.

Postnatal gelişim

Vismodegibin postnatal gelişim üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için özel çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, sıçan toksisite çalışmalarında, klinik maruziyetlerde postnatal gelişim risk ile ilişkili dişi gelişimi üzerinde geri döndürülemez ciddi değişiklikler ve femoral epifiz plağının erken kapandığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mikrokristalin selüloz PH101
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Sodyum lauril sülfat
Povidon (K29/32)
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Talk
Magnezyum stearat

Kapsül kılıfı

Kırmızı demir oksit (E172)
Siyah demir oksit (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığır jelatini)

Baskı mürekkebi

Şellak cila (Lak böceğinin (Laccifer Lacca Kerr) lak salgı maddesinden elde edilmektedir)
Siyah demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf mr

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki sıcaklıklarda saklayınız.

Nemden korumak için ŐiŐeyi ağzı sıkıca kapalı halde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren, ocuk korumalı kapağı olan HDPE ŐiŐe. Her kutu bir adet ŐiŐe içermektedir. ŐiŐe kapağının malzemesi polipropilendir. Kapağın iç kısmı, alüminyum folyo kaplı cilalı köpük plakadan oluŐur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Őirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/335

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Nisan 2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ