

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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, cerrahi, radyoterapi ve diğer lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve tekrar bu tedavilerin uygulanamadığı veya başlangıçta bu tedavilerin uygun olmadığı sağlık kurulu raporuyla tespit edilen (sağlık kurulu bir medikal onkolog, bir dermatolog, bir radyasyon onkoloğu ve lokalizasyonuna göre ilgili bir cerrahi branş uzmanından oluşmalıdır) progresif, semptomatik lokal ileri 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 150 mg kapsüldür.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik çalışmalarda, ERIVEDGE tedavisine, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite görülene 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 karına suyla bütün halde yutularak alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2). Hastalara veya Sağlık Mesleği Mensuplarına istenmeyen maruziyeti engellemek için hiçbir durumda kapsüller açılmamalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:

ERIVEDGE'in böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği üzerinde çalışılmamıştır (bkz. bölüm 5.2). Bu hastalar için herhangi bir doz önerisi bulunmamaktadır. Ciddi böbrek yetmezliği ve orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda yan etkiler dikkatle izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

ERIVEDGE'in 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği üzerinde çalışılmamıştır. Bu konuda herhangi bir veri yoktur.

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 güvenlilik 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 kraniofasyal 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 12 ardışık ay boyunca menstrüel periyot yaşamıştır,
 - o Histerektomi veya bilateral ooferektomi geçirmemiştir veya tıbbi olarak doğrulanmış kalıcı prematüre over yetmezliği bulunmamaktadır,
 - o XY genotipine sahip değildir, Turner sendromu veya uterin agenezisi yoktur.
 - o Kanser tedavisi sonrasında amenoreiktir.

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için

ERIVEDGE Gebelik Önleme Programı'na katılmayan 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.
- Efektif 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 İçin

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

- Gebe bir kadınla korunmasız cinsel ilişkiye girerse, 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 İçin

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 efektif bir yöntem, ikincisi bariyer yöntemi olmak üzere iki farklı kabul edilir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

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 kullanılmalıdır (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 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 yaptırmalıdır.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Olan Kadınlar için Reçeteleme ve İlaç Verme Kısıtlamaları

ERIVEDGE'in başlangıç reçetesi ve ilk uygulanması, negatif gebelik sonucunun alındığı testten sonraki 7 gün içinde olmalıdır. 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

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. Bu bulgular infantlar ve çocuklar için boyun kısa kalması ve diş bozuklukları riski olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 4.6 ve 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 etkililikte düşüş riski ortadan kaldırılamadığı için 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 SHK tedavi standartlarına göre tedavi edilmelidir.

İlave Tedbirler

Hastalar, bu ilacı hiçbir durumda başka bir kişiye vermemeleri konusunda uyarılmalıdır. Tedavi sonunda kullanılmayan kapsüller derhal uygun şekilde atılmalıdır (örneğin uygun olan durumlarda kapsüller hekime veya eczacıya geri götürülebilir).

Yardımcı Maddeler

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir arada kullanılan diğer ilaçların vismodegib üzerindeki etkileri

Üst gastrointestinal (Gİ) sistemin pH'ını değiştiren ilaçlar (örn. proton pompası inhibitörleri, H₂-reseptörü antagonistleri ve antasitler), vismodegibin çözünürlüğünü değiştirebilir ve biyoyararlanımını azaltabilir. Bununla birlikte mide pH'ını değiştiren ajanların, vismodegibin sistemik maruziyeti üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere bir klinik çalışma yapılmamıştır. Bu tip ajanlarla eş zamanlı uygulanırken vismodegib dozunun artırılmasının, maruziyet kaybını dengelemesi olası görünmemektedir. Proton pompası inhibitörü, H₂ reseptörü antagonisti veya antasitle eş zamanlı uygulandığında vismodegibin sistemik maruziyeti azalabilir ve bunun vismodegibin etkililiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Aklorhidrik hastalar aynı potansiyel etkiye maruz kalabilir.

In vitro çalışmalar, vismodegib'in efluks taşıyıcısı P-glikoprotein (P-gp) ve ilaç metabolize edici enzimler olan CYP2C9 ve CYP3A4'ün bir substratı olduğunu göstermektedir. Vismodegib, P-gp'yi inhibe eden ilaçlarla (örn. klaritromisin, eritromisin, azitromisin, verapamil, siklosporin), CYP2C9 (amiodaron, flukonazol veya mikonazol), veya CYP3A4 (boseprevir, klaritromisin, konivaptan, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromisin veya vorikonazol) ile eş zamanlı uygulandığında, vismodegibin sistemik maruziyeti ve advers olayların insidansı artabilir. Vismodegib, CYP indükleyicilerle (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, sarı kantaron olarak anılan St. John's wort veya Hypericum perforatum isimli bitkisel ilaç) birlikte kullanıldığında, vismodegib maruziyeti düşebilir (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Vismodegibin diğer 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 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

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

İn 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin veri bulunmadığından kullanımı önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar:

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 hali, tıbbi değerlendirme ve doğurulanma yapılana kadar gebelik olarak farz 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 efektif 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 (bölüm 4.3 ve 4.6).

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 spermisitli)
- Diyafram (mümkünse spermisitli).

Gebelik

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 kraniofasiyal anormallikler, orta hat kusurları, uzuv bozuklukları gibi ciddi şekil bozukluklarına yol açabileceği gösterilmiştir. ERIVEDGE ile tedavi gören bir kadının gebeliği 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'in doğurganlığı etkileme potansiyelini değerlendirmek için özel çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, ERIVEDGE tedavisi sonucunda erkek ve kadın doğurganlığının geri döndürülemez bir şekilde etkilenebileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). 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.

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 advers ilaç reaksiyonları (ADR, MedDRA tercihli terimler), kas spazmları (% 74.6), alopesi (% 65.2), disguzi (% 57.2), kilo kaybı (% 48.6), yorgunluk (% 44.9) ve mide bulantısı (%34.8) idi.

Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Advers reaksiyonlar 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 değil ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor).

ERIVEDGE’in güvenliliği, 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. Genel olarak güvenlilik profili, metastatik bazal hücreli karsinomu (mBHK) olan hastalar ile lokal ileri evre bazal hücreli karsinomu (liBHK) olan hastalarda aşağıda anlatıldığı gibi tutarlı olmuştur.

Tablo 1 Klinik çalışmalarda ERIVEDGE tedavisi uygulanan hastalarda görülen istenmeyen etkiler

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın
Laboratuvar bulguları		Hepatik enzimlerde yükselme **
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştahta azalma	Dehidratasyon Hiponatremi
Sinir sistemi hastalıkları	Disguzi Aguzi	Hipoguzi
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı Diyare Konstipasyon Kusma	Dispepsi Üst abdominal ağrı Abdominal ağrı
Deri ve derialtı doku bozuklukları	Alopesi Pruritus	Döküntü Madarosis Anormal tüylenme
Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Kas spazmları	Artralji Uzuvlarda ağrı Sırt ağrısı Miyalji Yan ağrısı Kas iskelet sistemi ağrısı
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore*	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları	Kilo kaybı Halsizlik	Ağrı Astonya

Advers olayların derecelerine dair tüm raporlamalar, özellikle belirtilmediği sürece, Ulusal Kanseri 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; yükselmiş aspartat aminotransferaz, yükselmiş alkalın fosfataz, yükselmiş karaciğer enzimleri.

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;

ATC kodu: L01XX43

Etki mekanizması

Vismodegib, Hedgehog yolunun oral olarak uygulanan küçük molekülü inhibitörüdür. Smoothened transmembran protein (SMO) üzerinden Hedgehog yolu sinyal iletimi, GLI 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. mBHK, deriden lenf nodları, akciğer, kemikler ve/veya iç organlar gibi vücudun diğer kısımlarına yayılmış BHK olarak tanımlanır. 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 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 (n=33), 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 36.6 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 alımından sonra 21 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 Genel Yanıt için %95 GA	11 (% 33.3) (%19.2, % 51.8)	30 (% 47.6) (% 30.5, % 56.0)	16 (% 48.5) (% 30.8, % 66.2)	38 (% 60.3) (% 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) (%95 GA)	7.6 (5.5, 9.4)	9.5 (7.4, 21.4)	14.7 (5.5, DS)	20.3 [#] (7.4, DS)
Medyan Progresyonsuz Sağkalım (ay) (95 % GA)	9.5 (7.4, 11.1)	9.5 (7.4, 14.8)	9.3 (7.4, 16.6)	12.9 (10.2, DS)
Medyan Genel Sağkalım (ay) (%95 GA)			30.9 [#] (18.1, DS) [#]	DS (DS, DS)
1-yıl sağkalım oranı (%95 GA)			% 78.0 (63.6, 92.4)	% 93.1 (86.6, 99.6)

DS: Değeri saptanamamaktadır.

* Etkililiğin değerlendirilebileceği hasta popülasyonu, arşiv doku veya temel biyopsisi 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:

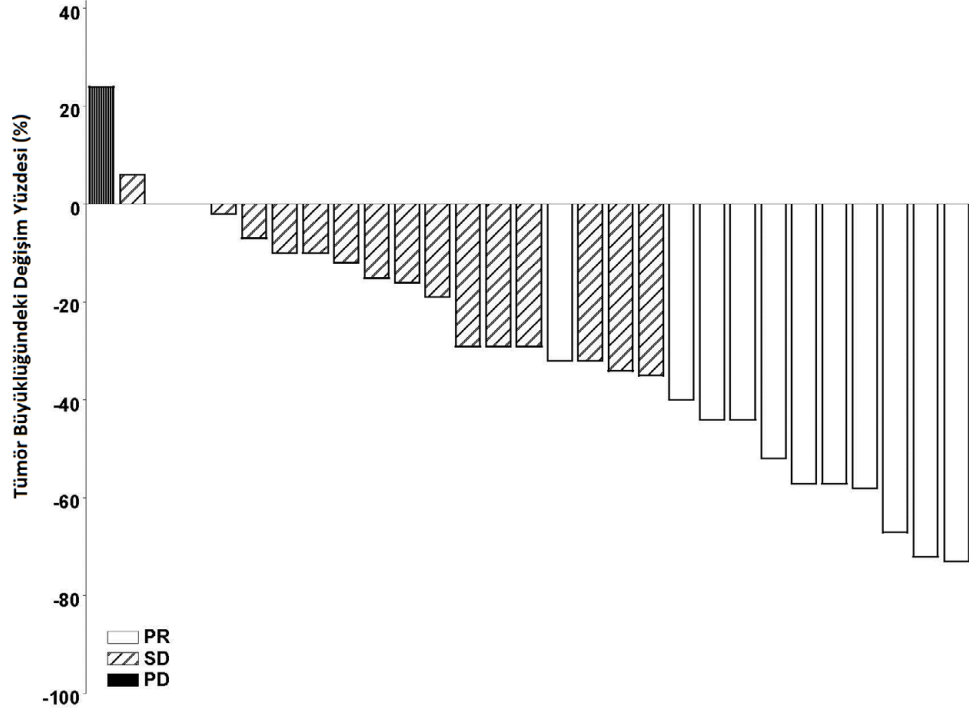
- 1) Hedef lezyonların ucundaki en uzun boyutların toplamındaki (SLD) artışın \geq %20 olması (radyolojik veya harici olarak görsel değerlendirme ile)
- 2) Hedef lezyonlarda en az iki hafta boyunca iyileşme görülmezsizin yeni ülserasyon oluşumu
- 3) Radyolojik veya fiziksel muayene ile yeni lezyon saptanması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

Çalışmaya son hasta alımından sonra 27 aylık takibe göre saptanan değer

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

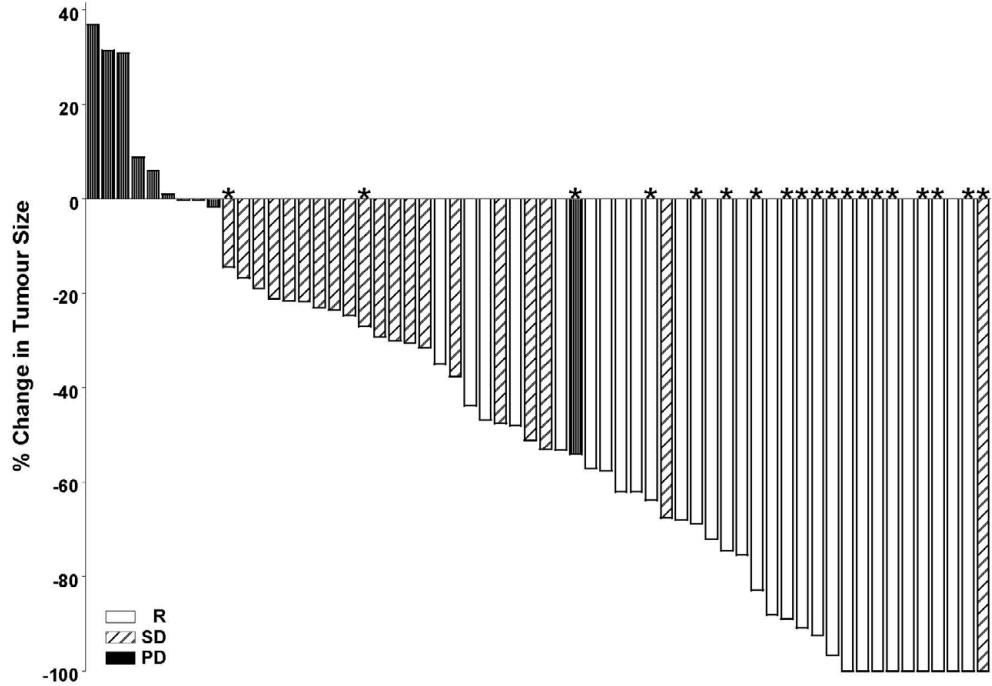
Şekil 1 ve 2'deki her hasta için hedef lezyon boyutundaki maksimum azalmayı ifade eden grafiklerde (waterfall plot analizi) görüldüğü gibi, her iki kohorttaki hastaların çoğunluğunda IRF ile değerlendirildiği üzere tümör küçülmesi görülmüştür.

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. Araştırıcı 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.

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. İnsan hastalarda *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. Dışkıda bulunan, en sık görülen iki oksidatif metabolit rekombinant CYP2C9 ve CYP3A4/5 tarafından *in vitro* üretilir.

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 dozlamamanın 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 hastalar

Geriyatrik hastalara ilişkin sınırlı veri mevcuttur. iBHK'lı hastalarda yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %40'ı geriyatrik yaştadır (65 yaşından 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.

Irk

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 olan hastalar

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Bu sebeple, ciddi böbrek yetmezliğinin etkisi göz ardı edilemez. Beş klinik çalışmadan elde edilen birleşik verilerin popülasyon farmakokinetik analizine göre, böbrek fonksiyonunun (kreatinin klerensi) vismodegib farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür (bkz. bölüm 4.2). Dolayısıyla, hafif veya orta şiddette renal yetmezlik etkisi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Sınırlı veriler, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda vismodegib maruziyetinin artmadığını göstermektedir. Mevcut veriler orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda bir sonuca varmak için yetersizdir.

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.

KarsinojeniteVismodegibin karsinojenitesini değerlendirmeye yönelik özel nonklinik çalışmalar gerçekteştirilmemiştir. Ancak, 26 haftalık sıçan toksisite çalışmasında pilomatriksoma (benign kutanöz neoplazma) gözlenmiştir. Pilomatriksoma ERIVEDGE klinik çalışmalarında bildirilmemiştir ve dolayısıyla 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

ERIVEDGE'in doğurganlığı etkileme potansiyelini değerlendirmek için özel nonklinik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak, sıçanlar ve köpekler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, ERIVEDGE tedavisi sonucunda erkek ve kadın doğurganlığının geri döndürülemez bir şekilde etkilenebileceğini göstermektedir. Germ hücre dejenerasyonu ve hipospermi, 4 haftalık köpek toksisitesi çalışmasında gözlenmiş ancak daha yaşlı köpeklerde yapılan daha uzun süreli çalışmalarda gözlenmemiştir. 26 haftalık sıçan toksisitesi çalışmasında; overde corpus luteum sayısında azalmanın ve ortalama hareketli sperm oranında azalmanın 8 haftalık iyileşme dönemi sonunda geri döndürülebilir olduğu gösterilememiştir.

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 diş gelişimi üzerinde geri döndürülemez ciddi değişiklikler ve femoral epifiz plağının erken kapandığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mikrokristalin selüloz
Laktöz monohidrat
Sodyum lauril sülfat
Povidon
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Talk
Magnezyum stearat

Kapsül kılıfı

Demir oksit kırmızısı (E172)
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin

Baskı mürekkebi

Şellak cila
Siyah demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki sıcaklıklarda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsül içeren, çocuk korumalı çevirmeli kapağı olan HDPE şişe. Her bir kutuda bir şişe vardır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Güney Plaza Eski Büyükdere Caddesi No:13
34398 Maslak/İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

2014/335

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22 Nisan 2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-