

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Erivedge 150 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg vismodegiba.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 71,5 mg laktoze monohidrata na kapsulo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula).

Neprozorno rožnato telo z oznako "150 mg" in neprozoren siv pokrovček z oznako "VISMO", izpisano s črnim črnilom. Velikost kapsule je "Velikost 1" (dimenzije 19,0 x 6,6 mm).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Erivedge je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- s simptomatskim metastatskim bazalnoceličnim karcinomom,
- z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, neprimernim za operacijo ali radioterapijo (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Erivedge sme predpisati le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z vodenjem zdravljenja pri odobreni indikaciji, oziroma se ga sme predpisati le pod nadzorstvom takšnega zdravnika.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 150 mg kapsula enkrat na dan.

#### Izpuščeni odmerki

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek zdravila, pozabljenega odmerka ne vzamejo, temveč naj jemanje nadaljujejo z naslednjim odmerkom po urniku.

#### Trajanje zdravljenja

V kliničnih preskušanjih se je zdravljenje z zdravilom Erivedge nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Glede na posameznikovo prenašanje zdravila so dovoljevali prekinitve zdravljenja do 4 tednov.

Korist nadaljevanja zdravljenja je treba redno ocenjevati. Optimalno trajanje zdravljenja je različno za vsakega posameznega bolnika.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši bolniki*

Bolnikom, starim 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Od celotnega števila 138 bolnikov v 4 kliničnih preskušanjih zdravila Erivedge pri napredovalem bazalnoceličnem

karcinomu je bilo približno 40 % bolnikov starih 65 let ali več; v celoti med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili nobenih razlik v varnosti in učinkovitosti.

#### *Ledvična okvara*

Ni pričakovati, da bi blaga ali zmerna ledvična okvara vplivala na izločanje vismodegiba, in odmerka ni treba prilagoditi. Na voljo je zelo malo podatkov o bolnikih s hudo ledvično okvaro. Bolnike s hudo ledvično okvaro je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov.

#### *Jetrna okvara*

Odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro glede na merila NCI-ODWG (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*) za jetrno okvaro:

- blaga: celokupni bilirubin (CB)  $\leq$  zgornja meja normale (ZMN), aspartat aminotransferaza (AST)  $>$  ZMN ali  $ZMN < CB \leq 1,5 \times ZMN$ , ne glede na AST,
- zmerna:  $1,5 \times ZMN < CB < 3 \times ZMN$ , ne glede na AST,
- huda:  $3 \times ZMN < CB < 10 \times ZMN$ , ne glede na AST

(glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Erivedge pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni.

Tega zdravila se zaradi pomislekov glede varnosti ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

#### Način uporabe

Zdravilo Erivedge je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Kapsul ne smemo odpreti, da preprečimo nenamerno izpostavljenost bolnikov in zdravstvenega osebja.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnice in doječe ženske (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne upoštevajo Programa preprečevanja nosečnosti med uporabo zdravila Erivedge (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba šentjanževke (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Embrio-fetalna smrt ali hude prirojene napake

Pri nosečnici uporabljeno zdravilo Erivedge lahko povzroči embrio-fetalno smrt ali hude prirojene napake (glejte poglavje 4.6). Zaviralci signalne poti Hedgehog (glejte poglavje 5.1), kot je vismodegib, so se pri številnih živalskih vrstah izkazali za embriotoksične in/ali teratogene. Povzročijo lahko hude malformacije, vključno s kraniofacialnimi anomalijami, defekti vzdolžne linije in defekti okončin (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Erivedge se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

#### Merila za ženske v rodni dobi

Program preprečevanja nosečnosti med uporabo zdravila Erivedge opredeljuje žensko v rodni dobi kot:

- spolno zrelo žensko, ki
  - je imela menstruacijo kadarkoli v zadnjih 12 zaporednih mesecih,
  - ni opravila histerektomije ali obojestranske ooforektomije ter nima medicinsko potrjene trajne prezgodnje odpovedi jajčnikov,
  - nima genotipa XY, Turnerjevega sindroma ali agenezije maternice,
  - ima po zdravljenju raka, vključno z zdravilom Erivedge, amenorejo.

## Svetovanje

### *Za ženske v rodni dobi*

Zdravilo Erivedge je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne upoštevajo Programa za preprečevanje nosečnosti med uporabo zdravila Erivedge.

Ženska v rodni dobi mora razumeti, da:

- zdravilo Erivedge predstavlja tveganje za teratogenost pri še nerojenem otroku;
- ne sme jemati zdravila Erivedge, če je noseča ali načrtuje nosečnost;
- mora imeti negativen test nosečnosti, ki ga je opravil zdravstveni delavec 7 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erivedge;
- mora imeti negativen test nosečnosti vsak mesec med zdravljenjem, tudi če je postala amenoreična;
- ne sme zanositi med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila;
- mora biti sposobna zadostiti vsem zahtevam glede učinkovite kontracepcije;
- mora med zdravljenjem z zdravilom Erivedge uporabljati 2 metodi priporočene kontracepcije (glejte spodnji odstavek 'Kontracepcija' in poglavje 4.6), razen če se zaveže, da med tem časom ne bo imela nobenih spolnih odnosov (spolna abstinenca);
- mora svojega zdravnika obvestiti, če se ji med zdravljenjem ali v 24 mesecih po zadnjem odmerku zdravila zgodi kaj od naslednjega:
  - zanosi ali iz kakršnega koli razloga domneva, da bi lahko bila noseča,
  - ji izostane pričakovana menstruacija,
  - preneha uporabljati kontracepcijo, razen, če se zaveže, da ne bo imela spolnih odnosov (abstinenca),
  - mora med zdravljenjem zamenjati kontracepcijo;
- med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila ne sme dojeti.

### *Za moške*

Vismodegib je prisoten v semenu. Da bi preprečil morebitno izpostavljenost ploda med nosečnostjo, mora moški razumeti, da:

- zdravilo Erivedge predstavlja tveganje za teratogenost pri še nerojenem otroku, če ima nezaščitene spolne odnose z nosečo žensko;
- mora vedno uporabljati priporočeno kontracepcijo (glejte spodnji odstavek 'Kontracepcija' in poglavje 4.6);
- mora svojemu zdravniku povedati, če njegova partnerka zanosi, medtem ko on jemlje zdravilo Erivedge ali v 2 mesecih po njegovem zadnjem odmerku tega zdravila.

### *Za zdravstvene delavce*

Zdravstveni delavci morajo bolnike poučiti tako, da razumejo in sprejmejo vse zahteve Programa za preprečevanje nosečnosti med uporabo zdravila Erivedge.

## Kontracepcija

### *Ženske v rodni dobi*

Ženske bolnice morajo uporabljati dva priporočena načina kontracepcije (to obsega en visokoučinkovit način in en pregradni način) med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila (glejte poglavje 4.6).

### *Moški*

Moški bolnik mora med jemanjem zdravila Erivedge in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila med spolnim odnosom s partnerko vedno uporabiti kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če je imel vazektomijo (glejte poglavje 4.6).

### Test nosečnosti

Pri ženskah v rodni dobi mora zdravstveni delavec opraviti zdravniško nadzorovan test nosečnosti v 7 dneh pred začetkom zdravljenja in vsak mesec med zdravljenjem. Testi nosečnosti morajo imeti minimalno občutljivost 25 mi.e./ml, v skladu z lokalno dostopnostjo. Bolnice, ki dobijo amenorejo med zdravljenjem z zdravilom Erivedge, morajo s testi nosečnosti nadaljevati vsak mesec medtem, ko se zdravijo.

### Omejitve za predpisovanje in izdajanje zdravila ženskam v rodni dobi

Prvo predpisovanje in izdaja zdravila Erivedge morata biti opravljena v največ 7 dneh po negativnem testu nosečnosti (dan testa nosečnosti = dan 1). Recepti za zdravilo Erivedge morajo biti omejeni na 28 dni zdravljenja, za nadaljevanje zdravljenja je potreben nov recept.

### Izobraževalno gradivo

Da bi zdravstvenim delavcem in bolnikom pomagal preprečiti izpostavljenost zarodka in ploda zdravilu Erivedge, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalna gradiva (Program preprečevanja nosečnosti med uporabo zdravila Erivedge), v katerih bo poudaril mogoča tveganja, povezana z uporabo zdravila Erivedge.

### Vplivi na postnatalni razvoj

Pri pediatričnih bolnikih, izpostavljenih zdravilu Erivedge, so poročali o prezgodnjem zraščanju epifiz in prezgodnji puberteti. Zaradi dolgega razpolovnega časa izločanja se lahko ta neželena učinka pojavita ali napredujeta tudi po prenehanju jemanja zdravila. Pri živalih je vismodegib povzročil hude, ireverzibilne spremembe v rasti zob (degeneracijo/nekrozo odontoblastov, nastanek tekočinskih cist v zobni pulpi, osifikacijo koreninskega kanala in krvavitve) in zaprtje epifizne rastne plošče. Izsledki o prezgodnjem zraščanju epifiz kažejo na mogoče tveganje za nizko rast in deformacije zob pri dojenčkih in otrocih (glejte poglavje 5.3).

### Krvodajalstvo

Bolnice in bolniki med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati krvi.

### Darovanje sperme

Bolniki med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in 2 meseca po zadnjem odmerku ne smejo darovati sperme.

### Medsebojno delovanje

Treba se je izogibati sočasnemu zdravljenju z močnimi induktorji CYP (npr. rifampicinu, karbamazepinu ali fenitoinu), saj ni mogoče izključiti tveganja za znižane plazemske koncentracije in zmanjšano učinkovitost vismodegiba (glejte tudi poglavje 4.5).

### Ploščatocelični karcinom kože

Bolniki z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom imajo povečano tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma kože. Pri bolnikih z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, ki so se zdravili z zdravilom Erivedge, so poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma kože. Ni bilo dokazano, da je ploščatocelični karcinom kože povezan z zdravilom Erivedge. Zato je treba vse bolnike med zdravljenjem z zdravilom Erivedge rutinsko kontrolirati, ploščatocelični karcinom kože pa zdraviti v skladu s standardnim zdravljenjem.

### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da tega zdravila nikoli ne dajo drugim osebam. Po končanem zdravljenju morajo bolniki neuporabljene kapsule takoj zavreči v skladu z lokalnimi predpisi (če je ustrezno, jih lahko npr. vrnejo farmacevtu ali zdravniku).

### Pomožne snovi

Kapsule zdravila Erivedge vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, pomanjkanje Lapp laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Vplivi sočasno danih zdravil na vismodegib

Klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med vismodegibom in zdravili, ki zvišujejo pH, ni pričakovati. Izsledki klinične študije so pokazali 33-% zmanjšanje koncentracij nevezanega vismodegiba po 7 dneh sočasnega zdravljenja z 20 mg rabeprazola (zaviralca protonske črpalke), danega 2 uri pred vsakim dajanjem vismodegiba. Ni pričakovati, da bi bila ta interakcija klinično pomembna.

Klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med vismodegibom in zaviralci CYP450 ni pričakovati. Izsledki klinične študije so pokazali 57-% zvečanje koncentracij nevezanega vismodegiba 7. dan po sočasnem zdravljenju s 400 mg flukonazola (zmernega zaviralca CYP2C9) na dan, a ni pričakovati, da bi bila ta interakcija klinično pomembna. Itrakonazol (močan zaviralec CYP3A4) v odmerku 200 mg na dan ni vplival na AUC<sub>0-24h</sub> po 7 dneh sočasnega dajanja zdravim prostovoljcem.

Klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med vismodegibom in zaviralci P-glikoproteina (P-gp) ni pričakovati. Izsledki klinične študije na zdravih prostovoljcih niso pokazali klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med vismodegibom in itrakonazolom (močnim zaviralcem P-glikoproteina).

Ko damo vismodegib s spodbujevalci CYP (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka), se lahko izpostavljenost vismodegibu zmanjša (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### Vpliv vismodegiba na sočasno dana zdravila

###### *Kontraceptivni steroidi*

Izsledki študije medsebojnega delovanja zdravilo-zdravilo pri bolnikih z rakom so pokazali, da sistemska izpostavljenost etinilestradiolu in noretindronu ni spremenjena, ko ju dajemo sočasno z vismodegibom. Študija medsebojnega delovanja je trajala samo 7 dni in ne moremo izključiti, da je pri daljšem zdravljenju vismodegib spodbujevalec encimov, ki presnavljajo kontraceptivne sterioide. Spodbujanje lahko vodi v zmanjšanje sistemske izpostavljenosti kontraceptivnim steroidom in zmanjšanje učinkovitosti kontracepcije.

###### *Učinki na specifične encime in prenašalce*

Študije *in vitro* kažejo, da ima vismodegib zmožnost, da deluje kot zaviralec beljakovine BCRP (*breast cancer resistance protein*). Podatkov *in vivo* o medsebojnem delovanju ni. Ni mogoče izključiti, da lahko vismodegib povzroči povečano izpostavitvev zdravilom, ki se prenašajo s to beljakovino, kot so rosuvastatin, topotekan in sulfasalazin. Sočasno jih je treba dajati s previdnostjo in morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med vismodegibom in substrati CYP450 ni pričakovati. Za zaviralni učinek vismodegiba je bila od izoform CYP *in vitro* najbolj občutljiva izoforma CYP2CB. Izsledki študije medsebojnega delovanja pri bolnikih z rakom so pokazali, da se sistemska izpostavljenost rosiglitazonu (substrat CYP2C8) med sočasno uporabo z vismodegibom ne spremeni. Tako lahko zaviranje encimov CYP s strani vismodegiba *in vivo* izključimo.

*In vitro* je vismodegib zaviralec OATP1B1. Ni mogoče izključiti, da lahko vismodegib poveča izpostavljenost substratom OATP1B1, npr. bosentanu, ezetimibu, glibenklamidu, repaglinidu, valsartanu in statinom. Še posebno je potrebna previdnost, če vismodegib dajemo skupaj s katerim koli statinom.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za embrio-fetalno smrt ali hude prirojene napake, ki jih povzroči vismodegib, ženske, ki prejemajo zdravilo Erivedge, ne smejo biti noseče ter ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 24 mesecev po zadnjem odmerku zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravilo Erivedge je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne upoštevajo Programa za preprečevanje nosečnosti med uporabo zdravila Erivedge.

### *V primeru nosečnosti ali izostanka menstruacij*

Če bolnica zanosi, ji izostane menstruacija, ali iz kakšnega drugega razloga sumi, da bi lahko bila noseča, mora o tem nemudoma obvestiti svojega lečečega zdravnika.

Odsotnost menstruacij med zdravljenjem z zdravilom Erivedge je treba šteti za indikacijo nosečnosti do kliničnega ovrednotenja in potrditve.

### Kontracepcija pri moških in ženskah

#### *Ženske v rodni dobi*

Ženske v rodni dobi morajo biti sposobne zadostiti vsem zahtevam glede učinkovite kontracepcije. Med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila morajo uporabljati dva načina priporočene kontracepcije, vključno z enim visokoučinkovitim načinom in enim pregradnim načinom. Ženske v rodni dobi, ki imajo neredne menstruacije ali jih nimajo, morajo upoštevati vse zahteve za učinkovito kontracepcijo.

#### *Moški*

Vismodegib je prisoten v semenu. Da bi preprečil izpostavljenost ploda med nosečnostjo, mora moški bolnik med jemanjem zdravila Erivedge in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila med spolnim odnosom s partnerko vedno uporabiti kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če je imel vazektomijo.

#### *Priporočeni visokoučinkoviti načini kontracepcije so:*

- hormonske depo injekcije,
- tubarna sterilizacija,
- vazektomija in
- intrauterini vložek (IUV).

#### *Priporočene pregradne kontracepcijske metode so:*

- kondom za moške (s spermicidom, če je na voljo) ali
- diafragma (s spermicidom, če je na voljo).

### Nosečnost

Če je zdravilo Erivedge uporabljeno pri nosečnici, lahko povzroči embrio-fetalno smrt ali hude prirojene napake (glejte poglavje 4.4). Zaviralci signalne poti Hedgehog (glejte poglavje 5.1), kakršen je vismodegib, so se pri številnih živalskih vrstah izkazali za embriotoksične in/ali teratogene.

Povzročijo lahko hude malformacije, vključno s kraniofacialnimi anomalijami, defekti vzdolžne linije in defekti okončin (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Erivedge zanosi, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti.

### Dojenje

Ni znano, v kolikšni meri se vismodegib izloča v materino mleko. Ker lahko povzroči resne razvojne napake, ženske ne smejo dojiti med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### Plodnost

Zdravljenje z zdravilom Erivedge lahko zmanjša plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3).

Reverzibilnost okvare plodnosti ni znana. Poleg tega so v kliničnih preskušanjih pri ženskah v rodni

dobi opažali amenorejo (glejte poglavje 4.8). Z ženskami v rodni dobi se je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erivedge pogovoriti o strategijah za ohranitev plodnosti.

Okvara plodnosti pri moških ni pričakovana (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Erivedge nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri  $\geq 30$  % bolnikov, so bili krči mišic (74,6 %), alopecija (65,9 %), dizgevizija (58,7 %), zmanjšanje telesne mase (50,0 %), utrujenost (47,1 %), navzea (34,8 %) in driska (33,3 %).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so prikazani po organskih sistemih in absolutni pogostnosti v preglednici 1 spodaj. Pogostnosti so opredeljene takole:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Varnost zdravila Erivedge so ocenili v kliničnih preskušanjih s 138 bolniki, zdravljenimi zaradi napredovalega bazalnoceličnega karcinoma, ki vključuje metastatski bazalnocelični karcinom in lokalno napredovali bazalnocelični karcinom. V štirih odprtih kliničnih preskušanjih faze I in II so bolnike zdravili z vsaj enim odmerkom zdravila Erivedge v monoterapiji z odmerjanjem  $\geq 150$  mg. Odmerki, večji od 150 mg, v kliničnih preskušanjih niso povzročili večje koncentracije v plazmi in bolniki, ki so prejeli odmerke  $> 150$  mg, so bili vključeni v analizo. Dodatno so varnost zdravila ocenili v študiji, ki je bila zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, in v katero so vključili 1215 bolnikov z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, primernih za oceno varnosti. Zdravili so se s 150-mg odmerki. Na splošno so bile opažene varnostne značilnosti pri bolnikih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in bolnikih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom v študijah skladne, kot je opisano spodaj.



**Preglednica 1. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Erivedge v kliničnih preskušanjih**

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje teka	dehidracija	
Bolezni živčevja	disgeevzija agevzija	hipogeevzija	
Bolezni prebavil	navzea driska zaprtost bruhanje dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha bolečine v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov**	okvara jeter zaradi zdravil*****
Bolezni kože in podkožja	alopecija pruritus izpuščaj	madaroza nenormalna rast dlak	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči artralgija bolečine v okončini	bolečine v hrbtu mišično-skeletna bolečina v prsnem košu mialgija bolečina ledveno mišično-skeletne bolečine zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi***	prezgodnje zraščanje epifiz****
Bolezni endokrinega sistema			prezgodnja puberteta****
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja*		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zmanjšanje telesne mase utrujenost bolečina	astenija	

Poročanje temelji na neželenih učinkih vseh stopenj z uporabo meril NCI-CTC AE (*National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v3.0, razen kjer je označeno.  
 \*Od 138 oseb z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je bilo 10 žensk v rodni dobi. Med temi ženskami so amenorejo zabeležili pri 3 bolnicah (30 %).  
 MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.  
 \*\*Vključuje termine: nenormalne vrednosti jetrnih testov, zvišan bilirubin v krvi, zvišana gama-glutamilttransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza, zvišani jetrni encimi.  
 \*\*\*Opaženo pri bolnikih v študiji, ki je bila zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet, z vključenimi 1215 bolniki, ocenjenimi glede varnosti.  
 \*\*\*\*Pri bolnikih z meduloblastomom so po prihodu zdravila na trg poročali o posameznih primerih (glejte poglavje 4.4).  
 \*\*\*\*\*O primerih okvare jeter zaradi zdravil so pri bolnikih poročali po prihodu zdravila na trg.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Erivedge so dajali v odmerkih, ki so bili 3,6-krat večji od priporočenega 150-mg dnevnega odmerka. Med temi kliničnimi preskušnji niso opazili porastov koncentracij vismodegiba v plazmi ali povečanja toksičnosti.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe. Oznaka ATC: L01XX43.

#### Mehanizem delovanja

Vismodegib je peroralen malomolekulski zaviralec signalne poti Hedgehog. Signaliziranje po poti Hedgehog preko SMO (*smoothened transmembrane protein*) povzroči aktiviranje in jedrno lokalizacijo transkripcijskih faktorjev GLI (*Glioma Associated Oncogene*) in indukcijo ciljnih genov Hedgehog. Številni od teh genov so vključeni v proliferacijo, preživetje in diferenciacijo. Vismodegib se veže na beljakovino SMO in tako blokira prenos signalov po poti Hedgehog.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Ključno preskušanje ERIVANCE BCC (SHH4476g) je bila mednarodna, multicentrična študija z enim krakom in 2 kohortama. Metastatski bazalnocelični karcinom je bil opredeljen kot bazalnocelični karcinom, ki se je razširil iz kože v druge dele telesa, vključno z bezgavkami, pljuči, kostmi in/ali notranjimi organi. Bolniki z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom so imeli kožne spremembe, ki niso bile primerne za operacijo (neoperabilne, večkratno ponovljene, kjer je bilo ocenjeno, da kurativna resekcija ni verjetna, ali kjer bi operacija povzročila bistveno deformacijo ali obolevnost), in pri katerih radioterapija ni bila uspešna, je bila kontraindicirana ali neprimerna. Pred vključitvijo v študijo so diagnozo bazalnoceličnega karcinoma potrdili histološko. Za sodelovanje v študiji so bili primerni bolniki z Gorlinovim sindromom, ki so imeli vsaj eno lezijo napredovalega bazalnoceličnega karcinoma in so izpolnjevali merila za vključitev. Bolnike so zdravili s 150 mg peroralnim odmerkom zdravila Erivedge.

Mediana starosti bolnikov, primernih za oceno učinkovitosti, je bila 62 let (46 % bolnikov je bilo starih vsaj 65 let), 61 % je bilo moških in 100 % belcev. V kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom je bilo predhodno zdravljenih 97 % bolnikov; zdravljeni so bili z operacijo (97 %), radioterapijo (58 %) in sistemskimi terapijami (30 %). V kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom (n = 63) je bilo predhodno zdravljenih 94 % bolnikov; zdravljeni so bili z operacijo (89 %), radioterapijo (27 %) in sistemskimi/lokalnimi terapijami (11 %). Mediana trajanja zdravljenja je bila 12,9 meseca (razpon: od 0,7 do 47,8 meseca).

Primarni cilj preskušanja je bil delež objektivnega odziva (ORR – *objective response rate*), kakor ga je ocenila neodvisna ustanova za pregled (IRF – *independent review facility*), kot je povzeto v preglednici 2. Objektivni odziv je bil opredeljen kot popoln ali delen odziv, določen na dveh zaporednih ocenjevanjih, med katerima so minili vsaj 4 tedni. V kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom so odziv tumorja ocenjevali po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), verzija 1.0. V kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom so odziv tumorja ocenjevali na podlagi vizualne ocene zunanjenja tumorja in ulceracij,

slikanja tumorja (kjer je bilo to ustrezno) in biopsije tumorja. Za bolnika v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je veljalo, da se je odzval, če je izpolnjeval vsaj eno od naslednjih meril in njegova bolezen ni napredovala: (1)  $\geq 30\%$  zmanjšanje velikosti ciljnih lezij [seštevek najdaljših premerov (SLD – *sum of the longest diameter*)] od izhodišča na podlagi radiografije, (2)  $\geq 30\%$  zmanjšanje seštevek najdaljših premerov na zunaj vidnih dimenzij ciljnih lezij od izhodišča, (3) popolna izginitvev ulceracij na vseh ciljnih lezijah. Ključni podatki so povzeti v preglednici 2.

**Preglednica 2. SHH4476g. Izidi učinkovitosti zdravila Erivedge (ocena IRF po 21 mesecih in raziskovalca po 39 mesecih spremljanja po vključitvi zadnjega bolnika): bolniki, primerni za oceno učinkovitosti\*<sup>†</sup>**

	ocena IRF		ocena raziskovalca	
	metastatski bazalnocelični karcinom (n = 33)	lokalno napredovali bazalnocelični karcinom** (n = 63)	metastatski bazalnocelični karcinom (n = 33)	lokalno napredovali bazalnocelični karcinom** (n = 63)
Odzivni bolniki	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
95-% interval zaupanja za celotni odziv	(19,2 %; 51,8 %)	(35,5 %; 60,6 %)	(30,8 %; 66,2 %)	(47,2 %; 71,7 %)
Popolni odziv	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Delni odziv	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabilna bolezen	20	22	14	15
Napredovanje bolezni ‡	1	8	2	6
Mediana trajanja odziva (mesece)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95-% interval zaupanja)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95-% interval zaupanja)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
Mediana celokupnega preživetja (mesece)			33,4	N.o.
(95-% interval zaupanja)			(18,1; N.o.)	(N.o.; N.o.)
1-letno preživetje			78,7 %	93,2 %
(95-% interval zaupanja)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

N.o. = ni ocenljivo

\* Kot populacija bolnikov, primernih za oceno učinkovitosti, so opredeljeni vsi vključeni bolniki, ki so prejeli kakršno koli količino zdravila Erivedge in pri katerih se je ocena arhiviranega tkiva ali izhodiščne biopsije po pregledu neodvisnega patologa skladala z diagnozo bazalnoceličnega karcinoma.

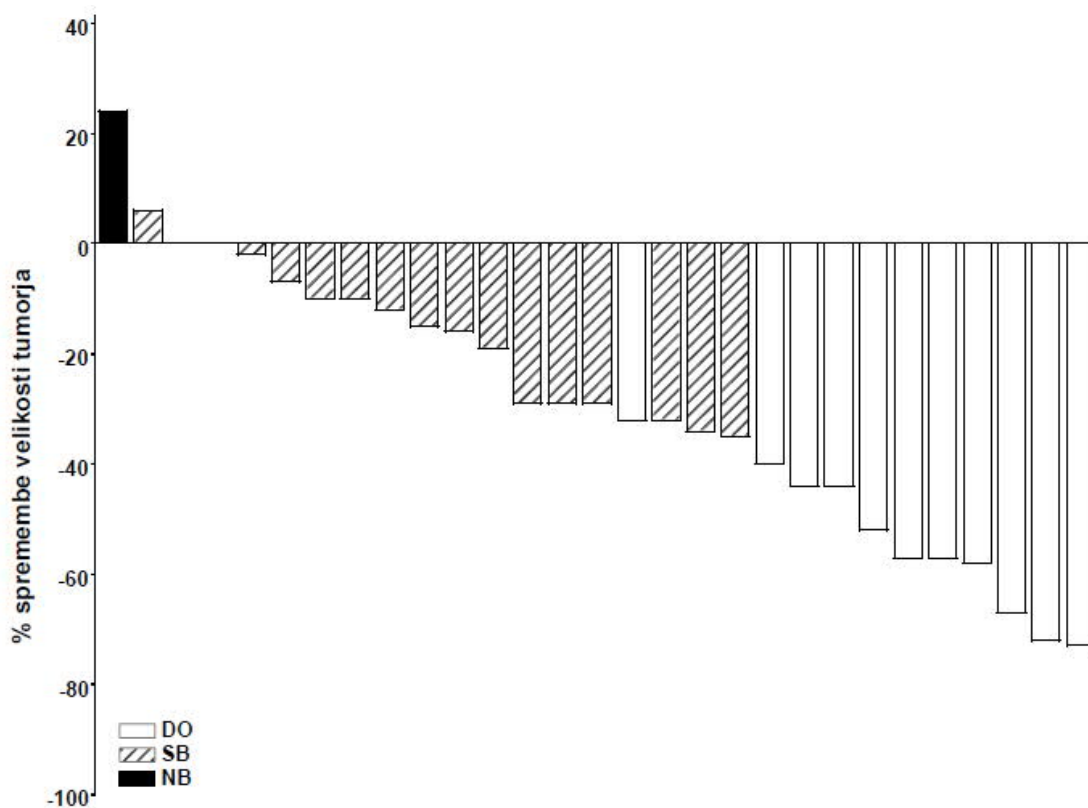
† Neocenljivi/manjkajoči podatki so obsegali 1 bolnika z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in 4 bolnike z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom.

‡ Napredovanje v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je opredeljeno kot izpolnjevanje katerega koli od naslednjih meril: (1)  $\geq 20\%$  povečanje vsote najdaljših premerov ciljnih lezij od njene najnižje vrednosti (radiografsko ali po na zunaj vidni dimenziji), (2) nova ulceracija ciljnih lezij, ki brez znakov celjenja traja vsaj 2 tedna, (3) nove lezije radiografsko ali na kliničnem pregledu, (4) napredovanje neciljne lezije po RECIST.

\*\*54 % bolnikov z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom ni imelo histopatoloških znakov bazalnoceličnega karcinoma po 24 tednih.

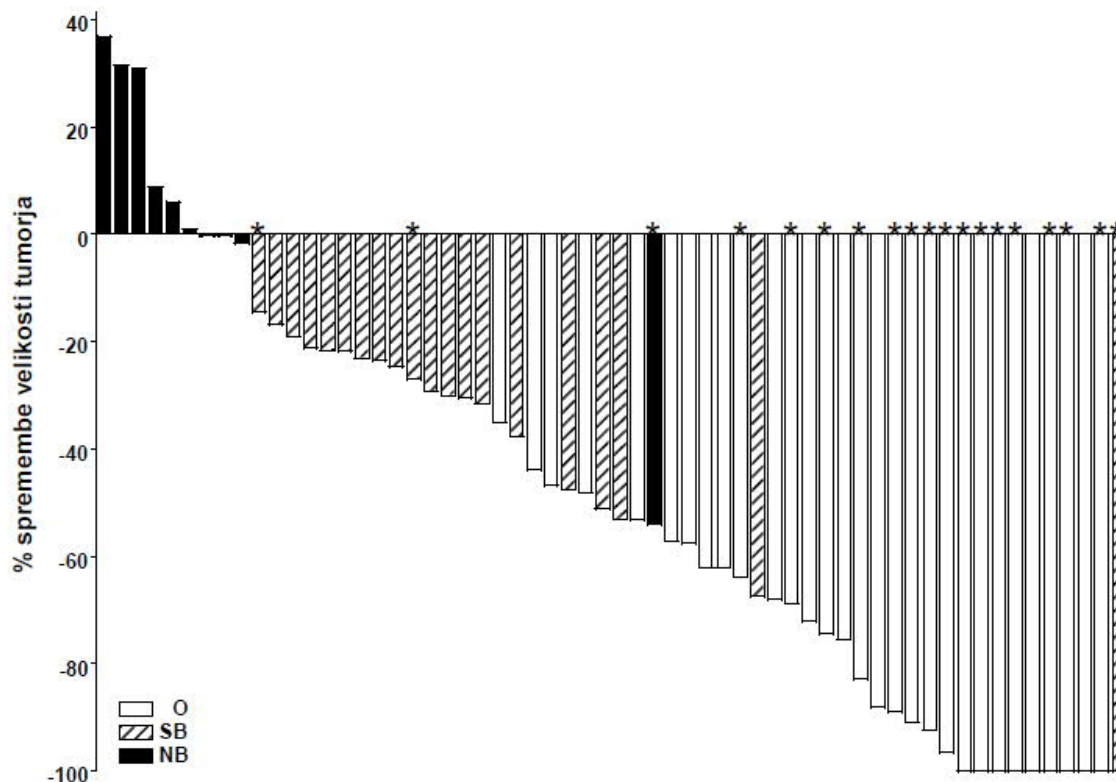
Kot kažeta stolpičasta diagrama na slikah 1 in 2, ki prikazujeta največje zmanjšanje ciljne lezije/ciljnih lezij za vsakega bolnika, so se tumorji po oceni IRF zmanjšali pri večini bolnikov v obeh skupinah.

**Slika 1. SHH4476g. Kohorta z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom**



Opomba: Velikost tumorja temelji na seštevku najdaljših dimenzij ciljnih lezij. NB = napredovanje bolezni, SB = stabilna bolezen, DO = delni odziv. Trije bolniki so imeli najboljši odstotek spremembe velikosti tumorja 0; ti bolniki so na sliki prikazani z najmanjšimi pozitivnimi stolpci. Štirje bolniki niso vključeni v sliko: 3 bolniki s stabilno boleznijo so bili ocenjeni samo po neciljnih lezijah, 1 bolnik pa ni bil ocenljiv.

**Slika 2. SHH4476g. Kohorta z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom**



Opomba: Velikost tumorja temelji na seštevku najdaljših dimenzij ciljnih lezij. NB = napredovanje bolezni, SB = stabilna bolezen, O = odziv, \* = popolna izginitvev ulceracij(e). Ocena odziva je temeljila na sestavljenem cilju preskušanja, kot je opredeljen zgoraj. Štirje bolniki niso imeli meritev lezij in niso bili vključeni v diagram.

#### *Čas do največjega zmanjšanja tumorjev*

Po oceni IRF je bila med bolniki, pri katerih je prišlo do zmanjšanja tumorja, mediana časa do največjega zmanjšanja tumorja 5,6 meseca za lokalno napredovali bazalnocelični karcinom in 5,5 meseca za metastatski bazalnocelični karcinom. Po raziskovalčevi oceni je bila mediana časa do največjega zmanjšanja tumorja 6,7 meseca za lokalno napredovali bazalnocelični karcinom in 5,5 meseca za metastatski bazalnocelični karcinom.

#### *Srčna elektrofiziologija*

V natančni študiji QTc pri 60 zdravih preiskovancih zdravilo Erivedge v terapevtskih odmerkih ni vplivalo na interval QTc.

#### *Rezultati študije, ki je bila zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet*

Odprto, multicentrično preskušanje faze II brez primerjalne skupine (MO25616), ki je bilo zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, je potekalo pri 1232 bolnikih z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, od tega so učinkovitost in varnost lahko ocenili pri 1215 bolnikih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom (n = 1119) ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (n = 96). Lokalno napredovali bazalnocelični karcinom so opredelili kot kožne spremembe, ki niso primerne za operacijo (neoperabilne ali take, pri katerih bi operacija povzročila občutno deformacijo), in pri katerih radioterapija ni bila uspešna ali je kontraindicirana. Metastatski bazalnocelični karcinom so opredelili kot histološko potrjeno oddaljeno metastazo. Pred vključitvijo v študijo je bila diagnoza bazalnoceličnega karcinoma potrjena histološko. Bolniki so se zdravili z zdravilom Erivedge, ki so ga prejeli vsak dan peroralno v odmerku 150 mg. Mediana starosti vseh bolnikov je bila 72 let. Večina bolnikov je bila moških (57 %): 8 % jih je imelo metastatski bazalnocelični karcinom, medtem ko jih je 92 % imelo lokalno napredovali bazalnocelični karcinom. V metastatski kohorti se je večina bolnikov predhodno zdravila, vključno z operacijo (91 %), radioterapijo (62 %) in sistemskim zdravljenjem (16 %). V lokalno napredovali kohorti se je večina

bolnikov predhodno zdravila, vključno z operacijo (85 %), radioterapijo (28 %) in sistemskim zdravljenjem (7 %). Mediana trajanja zdravljenja vseh bolnikov je bila 8,6 meseca (razpon od 0 do 44,1).

Med bolniki z merljivo in histološko potrjeno boleznijo, ki so bili primerni za oceno učinkovitosti, se jih je glede na merila RECIST v1.1 v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom na zdravljenje odzvalo 68,5 %, v kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom pa 36,9 %. Od bolnikov s potrjenim odzivom (delnim ali popolnim) je bila mediana trajanja odziva v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom 23,0 meseca (95-% interval zaupanja: 20,4 do 26,7), v kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom pa 13,9 meseca (95-% interval zaupanja: 9,2, NE). Popolni odziv je doseglo 4,8 % bolnikov v kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in 33,4 % bolnikov v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom. Delni odziv je doseglo 32,1 % bolnikov v skupini z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in 35,1 % bolnikov v skupini z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Erivedge za vse skupine pediatrične populacije z bazalnoceličnim karcinomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Zdravilo Erivedge je zelo permeabilna spojina z majhno vodotopnostjo (razred 2 po biofarmacevtskem klasifikacijskem sistemu). Povprečna (koeficient variacije - KV %) absolutna biološka uporabnost enkratnega odmerka zdravila Erivedge je 31,8 (14,5) %. Absorpcija je saturabilna; to se kaže z odsotnostjo odmerku sorazmernega povečanja izpostavljenosti po enkratnih odmerkih 270 mg in 540 mg zdravila Erivedge. V klinično pomembnih okoliščinah (stanje dinamičnega ravnovesja) hrana ne vpliva na farmakokinetiko vismodegiba. Zato je mogoče zdravilo Erivedge vzeti ne glede na obroke.

### Porazdelitev

Volumen porazdelitve vismodegiba je majhen in sega od 16,4 do 26,6 l. Vežava vismodegiba na človeške plazemske beljakovine je *in vitro* ob klinično pomembnih koncentracijah velika (97-%). Vismodegib se veže tako na albumin kot na alfa-1-kisli glikoprotein (AAG – *alpha-1-acid glycoprotein*) v človeškem serumu. Vežava na AAG je *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah saturabilna. Vežava na plazemske beljakovine *ex vivo* je bila pri bolnikih > 99 %. Koncentracija vismodegiba močno korelira s koncentracijo AAG ter kaže vzporedno fluktuacijo AAG in celotnega vismodegiba skozi čas in skladno s tem nizko koncentracijo nevezanega vismodegiba.

### Biotransformacija

Vismodegib se odstranjuje počasi, s kombinacijo presnove in izločanja izvorne učinkovine. Vismodegib v plazmi prevladuje; njegova koncentracija pomeni več kot 98 % vseh koncentracij v obtoku (vključno s povezanimi presnovki). Presnovne poti vismodegiba pri človeku vključujejo oksidacijo, glukuronidacijo in redko razcep piridinskega obroča. Videti je, da CYP2C9 delno prispeva k presnovi vismodegiba *in vivo*.

### Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega odmerka se vismodegib absorbira in počasi odstrani s kombinacijo presnove in izločanja izvorne učinkovine, od katerega se večina (82 % uporabljenega odmerka) pojavi v blatu, 4,4 % uporabljenega odmerka pa v urinu. Vismodegib in z njim povezani presnovki se odstranijo predvsem po jetrni poti.

Po neprekinjeni uporabi enkrat na dan je farmakokinetika vismodegiba nelinearna zaradi saturabilne absorpcije in saturabilne vezave na beljakovine. Po enkratnem peroralnem odmerku ima vismodegib končni razpolovni čas približno 12 dni.

Ocenjeni navidezni razpolovni čas vismodegiba v stanju dinamičnega ravnovesja je pri neprekinjeni vsakodnevni uporabi 4 dni. Akumulacija je pri neprekinjeni vsakodnevni uporabi 3-kratna celokupni plazemski koncentraciji vismodegiba.

Vismodegib zavira UGT2B7 *in vitro* in ni mogoče izključiti, da inhibicija lahko poteka tudi *in vivo* v črevesju.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Podatkov za starejše bolnike je malo. V kliničnih preskušanjih napredovalega bazalnoceličnega karcinoma je bilo približno 40 % bolnikov geriatrične starosti ( $\geq 65$  let). Populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost ni klinično pomembno vplivala na koncentracijo vismodegiba v stanju dinamičnega ravnovesja.

##### *Spol*

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo kombiniranih podatkov 121 moških in 104 žensk spol ni vplival na farmakokinetiko vismodegiba.

##### *Rasa*

Podatki bolnikov, ki niso belci, so zelo omejeni. Število bolnikov, ki niso bili belci, je znašalo manj kot 3 % celotne populacije (6 črnopolnih, 219 belcev), rase niso ocenjevali kot kovariante v populacijski farmakokinetični analizi.

##### *Ledvična okvara*

Pri peroralnem dajanju vismodegiba je njegovo izločanje preko ledvic majhno. Zato ni verjetno, da bi imela blaga in zmerna ledvična okvara klinično pomemben učinek na farmakokinetiko vismodegiba. Farmakokinetične analize populacije bolnikov z blago (očistek kreatinina glede na telesno površino 50 do 80 ml/min,  $n = 58$ ) in zmerno (očistek kreatinina glede na telesno površino 30 do 50 ml/min,  $n = 16$ ) ledvično okvaro so pokazale, da blago ali zmerno okvarjeno delovanje ledvic ni imelo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko vismodegiba (glejte poglavje 4.2). Za bolnike s hudo ledvično okvaro je na voljo zelo malo podatkov.

##### *Jetrna okvara*

Glavne poti izločanja vismodegiba vključujejo jetrno presnovo in izločanje preko žolča/črevesja. V klinični študiji pri bolnikih z jetrno okvaro (stopnja okvare je temeljila na vrednosti posameznikove aspartat aminotransferaze (AST) in celokupne ravni bilirubina) so imeli po večkratnih odmerkih vismodegiba bolniki z blago (merila NCI-ODWG,  $n = 8$ ), zmerno (merila NCI-ODWG,  $n = 6$ ) in hudo (merila NCI-ODWG,  $n = 3$ ) jetrno okvaro farmakokinetični profil vismodegiba primerljiv s profilom vismodegiba pri posameznikih z normalnim delovanjem jeter ( $n = 9$ ) (glejte poglavje 4.2).

##### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike ni dovolj.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične varnostne značilnosti zdravila Erivedge so ocenili pri miših, podganah in psih.

#### Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Na splošno so prenašanje zdravila Erivedge v študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in psih omejile nespecifične manifestacije toksičnosti, vključno z zmanjšanim pridobivanjem telesne mase in manjšim uživanjem hrane. Med dodatnimi izsledki, ugotovljenimi ob klinično pomembnih izpostavljenostih, so bili fekalne spremembe, trzanje ali tremor skeletnih mišic, alopecija, oteklost, folikularna hiperkeratoza in vnetje blazinic na šapah ter zvišanje holesterola LDL in HDL. Pri nekaterih psih so ob klinično pomembnih izpostavljenostih zabeležili znižanje hematokrita ali števila trombocitov, vendar pri prizadetih živalih niso ugotovili primarnega vpliva na kostni mozeg.

#### Kancerogenost

Študije kancerogenosti so izvedli na miših in podganah. Kancerogeni potencial so ugotovili le pri podganah in je bil omejen na benigne tumorje lasnih foliklov, vključno s pilomatrikomi pri  $\geq 0,1$ -

kratni in keratoakantomi pri  $\geq 0,6$ -kratni vrednosti AUC(0-24h) v stanju dinamičnega ravnovesja priporočenega odmerka za človeka. Pri nobeni vrsti v preskušanju niso ugotovili malignih tumorjev. V kliničnih preskušanjih zdravila Erivedge niso zabeležili benignih tumorjev lasnih foliklov. Pomen tega izsledka za človeka je negotov.

#### Mutagenost

Preskusi *in vitro* (preskus reverzne bakterijske mutageneze [Ames] in aberacije človeških limfocitnih kromosomov) in mikrojedrni preskus v podganjem kostnem mozgu *in vivo* niso pokazali znakov genotoksičnosti.

#### Plodnost

V usmerjeni 26-tedenski študiji z vismodegibom, v kateri so proučevali plodnost podgan, so opazili pomembno povečanje absolutne mase semenskih mešičkov in zmanjšanje absolutne mase prostate. Dodatno je bilo razmerje med maso organa in maso celotnega telesa pomembno povečano za nadmodek, rep nadmodka, moda in semenske mešičke. Pri odmerkih 100 mg/kg/dan ob koncu odmerjanja ali v fazi okrevanja (kar ustreza 1,3-kratniku površine pod krivuljo AUC0-24h v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku za človeka) v isti študiji ni bilo histopatoloških najdb v reproduktivnih organih samcev in nobenih učinkov na opazovane dogodke njihove plodnosti, vključno z odstotkom gibljivih semenčic. Poleg tega v študijah splošne toksičnosti vismodegiba na spolno zrelih psih in podganah do 26. tedna niso opazili učinkov na reproduktivne organe samcev. V 4-tedenski študiji splošne toksičnosti so pri spolno nezrelih psih pri odmerkih,  $\geq 50$  mg/kg/dan, opazili povečano število degeneriranih zarodnih celic in hipospermijo, vendar povezave z vismodegibom niso mogli določiti.

V usmerjeni 26-tedenski študiji z vismodegibom, v kateri so preskušali plodnost na podganah, so pri odmerkih 100 mg/kg/dan takoj po prenehanju zdravljenja opazili z vismodegibom povezane učinke na reproduktivne organe samic, vključno z zmanjšano implantacijo, povečanim odstotkom izgub po implantaciji in zmanjšanim številom samic z zarodki, sposobnimi za preživetje. Po 16-tedenskem okrevanju podobnih učinkov niso opazili. Prav tako niso opazili korelacijskih histopatoloških sprememb. Izpostavljenost pri podganjih samicah pri odmerkih 100 mg/kg ustreza 1,2-kratniku površine pod krivuljo AUC0-24h v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku za človeka. Poleg tega so v 26-tedenski študiji splošne toksičnosti vismodegiba pri odmerkih 100 mg/kg/dan opazili zmanjšano število rumenih teles; učinek se do konca 8-tedenskega okrevanja ni izkazal kot reverzibilen.

#### Teratogenost

V študiji embrio-fetalnega razvoja, v kateri so brejim podganam med obdobjem organogeneze dajali vismodegib vsak dan, je vismodegib prehajal skozi placento in je bil izredno toksičen za konceptus. Malformacije (vključno s kraniofacialnimi malformacijami, odprtim perinejem in odsotnostjo in/ali zraščentostjo prstov) so opažali pri plodovih samic v odmerkih, ki so ustrezali 20 % tipične izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, pri večjih odmerkih pa so zabeležili 100-% incidenco smrti zarodkov.

#### Postnatalni razvoj

Usmerjenih študij za oceno možnega vpliva vismodegiba na postnatalni razvoj niso izvedli. Vendar pa ireverzibilne okvare v rasti zob in prezgodnje zaprtje stegnenične epifizne plošče, ki so jih v študijah toksičnosti na podganah opažali pri klinično pomembnih izpostavljenostih, pomenijo tveganje za postnatalni razvoj.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
natrijev lavrilsulfat  
povidon (K29/32)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
smukec  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

črni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

#### Tiskarsko črnilo

šelakova glazura  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka z za otroke varno zaporko iz HDPE z 28 trdimi kapsulami. Vsako pakiranje vsebuje eno plastenko. Zaporka plastenke je iz polipropilena, na notranji strani pa ima z aluminijevo folijo obložen povoskan karton.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Po končanem zdravljenju morajo bolniki neuporabljeno zdravilo takoj zavreči v skladu z lokalnimi predpisi (če je ustrezno, kapsule lahko npr. vrnejo farmacevtu ali zdravniku).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/848/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. julij 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. november 2018

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.