



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erivedge® 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel Erivedge enthält 150 mg Vismodegib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter

Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 71,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Pinkfarbenes, opakes Unterteil mit dem Aufdruck „150 mg“ und graues, opakes Ober- teil mit dem Aufdruck „VISMO“, in schwar- zer Tinte. Die Kapsel hat die „Größe 1“ (Ab- messungen 19,0 mm x 6,6 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erivedge wird angewendet bei erwachse- nen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basal- zellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlen- therapie nicht geeignet ist (siehe Ab- schnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erivedge soll nur von einem oder unter Auf- sicht eines spezialisierten Arztes verschrie- ben werden, der in der Behandlung der zu- gelassenen Indikation erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 150-mg- Kapsel einmal täglich.

Vergessene Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollen Patienten dazu angewiesen werden, die vergessene Dosis nicht nachträglich einzu- nehmen, sondern die Anwendung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Erivedge bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerier- barer Nebenwirkungen fortgeführt. Behand- lungsunterbrechungen von bis zu 4 Wochen waren, je nach individueller Verträglichkeit, zulässig.

Der Nutzen einer Behandlungsfortsetzung soll regelmäßig bewertet werden, wobei die optimale Behandlungsdauer von Patient zu Patient unterschiedlich ist.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Von den insgesamt 138 Pa- tienten, die in 4 klinische Studien zur Unter- suchung von Erivedge beim fortgeschritte- nen Basalzellkarzinom eingeschlossen wa- ren, waren ungefähr 40% ≥ 65 Jahre alt. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wur-

den keine Unterschiede zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festge- stellt.

Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung die Elimination von Vismodegib beeinflusst, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über Patienten mit schwerer Nierenfunk- tionsstörung liegen nur sehr begrenzte Da- ten vor. Patienten mit schwerer Nierenfunk- tionsstörung sollen engmaschig auf Neben- wirkungen überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwe- rer Leberfunktionsstörung, entsprechend den Kriterien der National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI- ODWG) für Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2):

- leicht: Gesamt-Bilirubin (TB) ≤ Ober- grenze für Normalwerte (ULN), Aspartat- Aminotransferase (AST) > ULN oder ULN < TB ≤ 1,5 x ULN, AST unerheblich
- mäßig: 1,5 x ULN < TB < 3 x ULN, AST unerheblich
- schwer: 3 x ULN < TB < 10 x ULN, AST unerheblich

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erivedge ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht erwiesen.

Da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit be- stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) darf dieses Arzneimittel bei Kindern und Jugen- lichen im Alter unter 18 Jahren nicht ange- wendet werden.

Art der Anwendung

Erivedge ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes und mit Wasser ge- schluckt werden. Sie können zu oder unab- hängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden, um eine un- beabsichtigte Exposition der Patienten und des medizinischen Fachpersonals zu ver- meiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genann- ten sonstigen Bestandteile.
- Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschafts- verhütungs-Programm halten (siehe Ab- schnitte 4.4 und 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Ab- schnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Embryofetaler Tod oder schwere Geburts- fehler

Die Anwendung von Erivedge bei Schwan- geren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Ab- schnitt 4.6). Bei verschiedenen Tierspezies ist gezeigt worden, dass Hedgehog-Signal-

transduktionsweg-Inhibitoren (siehe Ab- schnitt 5.1), wie z. B. Vismodegib, embryo- toxisch und/oder teratogen sind und schwe- re Missbildungen, einschließlich kraniofazia- le Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte, verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Erivedge darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kriterien für eine Frau im gebärfähigen Alter (WCBP)

Eine WCBP wird im Erivedge Schwanger- schaftsverhütungs-Programm folgenderma- ßen definiert:

- eine geschlechtsreife Frau, die
 - während der letzten 12 aufeinander- folgenden Monate mindestens eine Menstruation hatte,
 - keiner Hysterektomie oder bilateralen Ovariectomie unterzogen wurde oder keine medizinisch bestätigte, perma- nente, prämatüre Ovarialinsuffizienz hat,
 - keinen XY-Genotyp besitzt, kein Turner- Syndrom oder eine Uterusagenesie hat,
 - nach einer Krebstherapie, einschließlich einer Behandlung mit Erivedge, ame- norrhöisch wird.

Hinweise

Für eine WCBP

Erivedge ist bei einer WCBP, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhü- tungs-Programm hält, kontraindiziert.

Eine WCBP muss verstehen, dass:

- Erivedge ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt,
- sie Erivedge nicht anwenden darf, wenn sie schwanger ist oder eine Schwanger- schaft plant,
- sie innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung mit Erivedge einen nega- tiven Schwangerschaftstest vorweisen muss, der unter ärztlicher Aufsicht durch- geführt wurde,
- sie während der Behandlung monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen muss, auch wenn sie amenorrhöisch ge- worden ist,
- sie während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach ihrer letzten Dosis nicht schwanger werden darf,
- sie in der Lage sein muss, die empfohle- nen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen,
- sie während ihrer Behandlung mit Erivedge zwei der empfohlenen Verhü- tungsmethoden anwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Ab- schnitt 4.6), es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz),
- sie ihrem Arzt mitteilen muss, wenn wäh- rend der Behandlung und 24 Monate nach ihrer letzten Dosis, eines der folgen- den Ereignisse auftritt:
 - wenn sie schwanger wird oder glaubt schwanger zu sein,
 - wenn ihre Menstruation überfällig ist,
 - wenn sie keine Verhütungsmethoden mehr anwendet, es sei denn, sie ver- pflichtet sich, keinen Geschlechtsver- kehr zu haben (vollständige Abstinenz),
 - wenn sie während der Behandlung ihre Verhütungsmethode ändern muss.

- sie während und noch 24 Monate nach ihrer Behandlung mit Erivedge nicht stillen darf.

Für Männer

Vismodegib ist in den Spermien nachweisbar. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, muss ein männlicher Patient verstehen, dass:

- Erivedge ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt, wenn er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau hat,
- er immer die empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Abschnitt 4.6),
- er seinen behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin während seiner Behandlung mit Erivedge oder noch zwei Monate nach seiner letzten Dosis schwanger wird.

Für medizinisches Fachpersonal (MFP)

Das MFP muss die Patienten insoweit schulen, dass sie alle Verpflichtungen aus dem Erivedge Schwangerschaftsverhütungsprogramm verstehen und anerkennen.

Verhütung

WCBP

Weibliche Patienten müssen während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach der letzten Dosis zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich einer sehr zuverlässigen Methode und einer Barriere­methode (siehe Abschnitt 4.6).

Männer

Männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Erivedge und noch zwei Monate nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (wenn verfügbar, mit Spermiziden) anwenden, auch wenn bei ihnen eine Vasektomie durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaftstests

Bei einer WCBP soll innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung und während der Behandlung mit Erivedge monatlich ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen eine minimale Sensitivität von 25 mIE/ml, je nach lokaler Verfügbarkeit, aufweisen. Patientinnen, die während der Behandlung mit Erivedge eine Amenorrhö entwickeln, müssen die monatlichen Schwangerschaftstests während der Behandlung fortsetzen.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen bei WCBP

Die initiale Verschreibung und Abgabe von Erivedge soll innerhalb von maximal 7 Tagen nach einem negativen Schwangerschaftstest erfolgen (Tag des Schwangerschaftstests = Tag 1). Die Verschreibung von Erivedge sollte auf 28 Behandlungstage limitiert werden, und eine Fortsetzung der Behandlung erfordert eine neue Verschreibung.

Trainingsmaterialien

Zur Unterstützung des medizinischen Fachpersonals und der Patienten bei der Vermeidung embryonaler und fetaler Exposition

gegenüber Erivedge wird der Inhaber der Zulassung Trainingsmaterialien (Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm) zur Verfügung stellen, um die potenziellen Risiken, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen, zu verdeutlichen.

Wirkungen auf die postnatale Entwicklung
Nach Exposition mit Erivedge wurde bei Kindern und Jugendlichen über einen vorzeitigen Epiphysenschluss und eine frühzeitige Pubertät berichtet. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit können diese Ereignisse auch nach Absetzen des Arzneimittels eintreten oder weiter fortschreiten. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass Vismodegib schwere, irreversible Veränderungen der wachsenden Zähne (Degeneration/Nekrose von Odontoblasten, Bildung von flüssigkeitsgefüllten Zysten in der Zahnpulpa, Ossifikation des Wurzelkanals und Hämorrhagien) und ein präma­tures Schließen der epiphysären Wachstumsfuge bewirkt. Die Resultate zum vorzeitigen Epiphysenschluss deuten auf ein potenzielles Risiko für Kleinwuchs und Zahn­deformationen bei Kleinkindern und Kindern hin (siehe Abschnitt 5.3).

Blutspende

Patienten sollen während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach der letzten Dosis von Erivedge kein Blut spenden.

Samenspende

Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Erivedge und noch 2 Monate nach der letzten Dosis von Erivedge keine Samen spenden.

Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin oder Phenytoin) soll vermieden werden, da das Risiko verringerter Plasmakonzentrationen und verringerter Wirksamkeit von Vismodegib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.5).

Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei Anwendung nach der Markteinführung wurden schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Fällen von Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse (SJS/TEN), Arzneimittel­exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich sein können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn bei einem Patienten/einer Patientin eine dieser Reaktionen in Zusammenhang mit der Anwendung von Vismodegib aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Vismodegib bei diesem Patienten/dieser Patientin zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Sonstige Bestandteile

Erivedge Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf Vismodegib

Es werden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und pH-Wert erhöhenden Stoffen erwartet. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Abnahme der ungebundenen Wirkstoffkonzentrationen von Vismodegib um 33% nach 7-tägiger gleichzeitiger Behandlung mit 20 mg Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) – jeweils 2 Stunden vor der Einnahme von Vismodegib gegeben. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Wechselwirkung klinisch signifikant ist.

Es werden keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und CYP450-Inhibitoren erwartet. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Zunahme der ungebundenen Wirkstoffkonzentrationen von Vismodegib um 57% am siebten Tag nach gleichzeitiger Behandlung mit täglich 400 mg Fluconazol (einem moderaten CYP2C9-Inhibitor). Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass diese Wechselwirkung klinisch signifikant ist. Die tägliche Gabe von 200 mg Itraconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) hatte keinen Einfluss auf die AUC_{0–24h} von Vismodegib nach einer 7-tägigen gleichzeitigen Behandlung bei gesunden Probanden.

Es sind keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und P-gp-Inhibitoren zu erwarten. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch signifikante PK-Wechselwirkung zwischen Vismodegib und Itraconazol (einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor).

Wenn Vismodegib gleichzeitig mit CYP-Induktoren angewendet wird (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut), kann die Verfügbarkeit von Vismodegib verringert sein (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Wirkung von Vismodegib auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Kontrazeptive Steroide

Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie bei Krebspatienten haben gezeigt, dass die systemische Exposition von Ethinylestradiol und Norethindron bei gleichzeitiger Anwendung von Vismodegib nicht verändert ist. Da die Wechselwirkungsstudie nur über einen Zeitraum von 7 Tagen lief, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib bei längerer Behandlung ein Induktor von Enzymen ist, die kontrazeptive Steroide metabolisieren. Eine Induktion kann zu einem Abfall der systemischen Exposition des kontrazeptiven Steroids und dadurch zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.

Wirkungen auf spezifische Enzyme und Transporter

Aus *In-vitro*-Studien geht hervor, dass Vismodegib das Potenzial besitzt, als Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) zu agieren. *In-vivo*-Wechselwirkungsdaten sind nicht verfügbar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen kann, die über dieses Protein transportiert werden, wie z. B. Rosuvastatin, Topotecan und Sulfasalazin. Eine gleichzeitige Anwendung ist mit Vorsicht durchzuführen und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Es werden keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und CYP450-Substraten erwartet. *In vitro* war CYP2C8 die empfindlichste CYP-Isoform für die Vismodegib-Inhibierung. Trotzdem haben Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Krebspatienten gezeigt, dass die systemische Exposition von Rosiglitazon (einem CYP2C8-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung mit Vismodegib nicht verändert wird. Daher kann eine CYP-Enzym-Inhibierung durch Vismodegib *in vivo* ausgeschlossen werden.

In vitro ist Vismodegib ein Inhibitor von OATP1B1. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib die Exposition gegenüber Substraten von OATP1B1 erhöhen kann, wie z. B. Bosentan, Ezetimib, Glibenclamid, Repaglinid, Valsartan und Statine. Besonders bei der Anwendung von Vismodegib in Kombination mit einem Statin ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

Aufgrund des Risikos für durch Vismodegib verursachten embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler dürfen Frauen, die Erivedge einnehmen, nicht schwanger sein oder während der Behandlung und noch 24 Monate nach der letzten Dosis schwanger werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Erivedge ist bei WCBP, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten, kontraindiziert.

Bei Schwangerschaft oder überfälliger Menstruation

Wenn die Patientin schwanger wird, ihre Menstruation überfällig ist oder die Patientin aus anderen Gründen vermutet, dass sie schwanger sein könnte, muss sie ihren behandelnden Arzt sofort informieren. Ein anhaltendes Ausbleiben der Menstruation muss während einer Behandlung mit Erivedge als Hinweis für eine Schwangerschaft angesehen werden, bis eine medizinische Bewertung und Bestätigung vorliegen.

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

Eine WCBP muss in der Lage sein, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen. Sie muss während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach Erhalt der letzten Dosis zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich einer sehr zuverlässigen Methode und einer Barrieremethode. WCBP, deren Menstruation unregelmäßig ist oder ausgesetzt hat, müssen die Ratschläge zur wirksamen Empfängnisverhütung befolgen.

Männer

Vismodegib ist in den Spermien nachweisbar. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Erivedge und noch 2 Monate nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (wenn verfügbar, mit Spermiziden) anwenden, auch wenn bei ihnen eine Vasektomie durchgeführt wurde.

Im Folgenden sind empfohlene, sehr zuverlässige Verhütungsmethoden aufgeführt:

- Injektion eines Hormondepots,
- Eileitersterilisation,
- Vasektomie,
- intrauterine Methoden.

Im Folgenden sind empfohlene Barrieremethoden aufgeführt:

- Jedes Kondom für den Mann (wenn verfügbar, mit Spermiziden),
- Diaphragma (wenn verfügbar, mit Spermiziden).

Schwangerschaft

Bei Anwendung an Schwangeren kann Erivedge zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei verschiedenen Tierarten wurde gezeigt, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1) wie Vismodegib embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßenfehlbildungen, verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Wenn bei einer mit Erivedge behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung umgehend abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Vismodegib in die Muttermilch übertritt. Da Erivedge das Potenzial besitzt, schwerwiegende Entwicklungsstörungen zu verursachen, dürfen Frauen während der Einnahme von Erivedge und noch 24 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

Beim Menschen kann die weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Erivedge eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 5.3). Die Reversibilität einer Fertilitätsstörung ist nicht bekannt. Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit WCBP Amenorrhö beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb soll mit WCBP, vor Beginn einer Behandlung mit Erivedge, über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.

Bei Männern wird das Auftreten einer Fertilitätsstörung nicht erwartet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Erivedge hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die bei $\geq 30\%$ der Patienten aufgetreten sind, waren Muskelspasmen (74,6%), Alopezie (65,9%), Dysgeusie (58,7%), Gewichtsverlust (50,0%), Müdigkeit (47,1%), Übelkeit (34,8%) und Diarrhö (33,3%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

UAWs sind nachfolgend in Tabelle 1 nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAWs nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Sicherheit von Erivedge wurde in klinischen Studien mit 138 Patienten, die wegen fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC), was sowohl das metastasierte BCC (mBCC) als auch das lokal fortgeschrittene BCC (laBCC) einschließt, behandelt wurden, bewertet. In vier offenen, klinischen Studien der Phase I und II wurden Patienten mit mindestens einer Dosis Erivedge als Monotherapie in Dosen von ≥ 150 mg behandelt. Dosen > 150 mg führten in klinischen Studien nicht zu höheren Plasmakonzentrationen und Patienten mit Dosen > 150 mg wurden in die Analyse mit eingeschlossen. Zusätzlich wurde die Sicherheit in einer nach der Zulassung durchgeführten Studie bewertet. Diese Studie umfasste 1.215 Patienten mit aBCC, die bezüglich der Sicherheit auswertbar waren und die mit 150 mg behandelt wurden. Allgemein war das beobachtete Sicherheitsprofil sowohl bei Patienten mit mBCC als auch bei Patienten mit laBCC und studienübergreifend vergleichbar, wie unten beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erivedge wurde in Dosen, die 3,6-mal höher waren als die empfohlene Dosis von 150 mg täglich, angewendet. In diesen klinischen Studien wurde kein Anstieg der Plasmaspiegel von Vismodegib oder der Toxizität beobachtet.

Tabelle 1: UAWs bei Patienten, die mit Erivedge behandelt wurden

MedDRA SOK	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen			Frühzeitige Pubertät****
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Dehydratation	
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie Ageusie	Hypogeusie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhö Obstipation Erbrechen Dyspepsie	Oberbauchschmerzen Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leberenzyme**	Arzneimittelbedingter Leberschaden*****
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Pruritus Ausschlag	Madarosis Anormales Haarwachstum	Stevens-Johnson Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*****
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen Arthralgie Schmerzen in den Gliedmaßen	Rückenschmerzen Brustmuskelschmerzen Myalgie Leistenschmerzen Schmerzen des Bewegungsapparates Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut***	Vorzeitiger Epiphysenschluss****
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtsverlust Müdigkeit Schmerzen	Asthenie	

Jegliche Berichterstattung basiert auf UAWs aller Grade, entsprechend den National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events, v3.0, außer an anders ausgewiesenen Stellen.

* Von den 138 Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom waren 10 WCBP. Bei drei dieser Frauen wurde Amenorrhö beobachtet (30 %).
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

** Einschließlich bevorzugter Bezeichnungen: pathologischer Leberfunktionstest, Blut-Bilirubin erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Leberenzyme erhöht.

*** Beobachtet bei 1.215 bezüglich der Sicherheit auswertbaren Patienten in einer nach der Zulassung durchgeführten Studie.

**** Nach Markteinführung wurde über Einzelfälle bei Patienten mit Medulloblastom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

***** Nach Markteinführung wurde über Fälle von Arzneimittelbedingtem Leberschaden berichtet.

***** Nach Markteinführung wurde über Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (SCARs, einschließlich SJS/TEN, DRESS sowie AGEP) berichtet.

ten, Lunge, Knochen und/oder innere Organe, ausgebreitet hat. Patienten mit laBCC hatten Hautläsionen, die nicht operativ entfernt werden konnten (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wurde oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität geführt hätte) und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet war. Vor Studieneinschluss wurde die Diagnose Basalzellkarzinom histologisch bestätigt. Patienten mit Gorlin-Syndrom, die mindestens ein fortgeschrittenes Basalzellkarzinom hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, kamen für eine Studienteilnahme in Frage. Die Patienten wurden täglich mit einer Dosis Erivedge 150 mg zum Einnehmen behandelt.

Das mittlere Alter der Patienten, bei denen die Wirksamkeit bewertet werden konnte, lag bei 62 Jahren (46 % waren älter als 65 Jahre), 61 % waren männlich und 100 % kaukasisch. In der Kohorte mit mBCC hatten 97 % der Patienten vorangegangene Behandlungen erhalten, einschließlich Operation (97 %), Strahlentherapie (58 %) und systemische Therapien (30 %). In der Kohorte mit laBCC (n = 63) hatten 94 % der Patienten vorangegangene Behandlungen erhalten, einschließlich Operation (89 %), Strahlentherapie (27 %) und systemische/topische Therapien (11 %). Die mediane Dauer der Behandlung bei allen Patienten betrug 12,9 Monate (zwischen 0,7 und 47,8 Monaten).

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR), bewertet durch eine unabhängige Prüfungseinrichtung (Independent Review Facility, IRF), zusammengefasst in Tabelle 2. Das objektive Ansprechen wurde als vollständiges oder partielles Ansprechen definiert, das an zwei aufeinanderfolgenden Bewertungszeitpunkten, die mindestens 4 Wochen auseinanderlagen, festgestellt wurde. In der mBCC-Kohorte wurde das Tumoransprechen anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST), Version 1.0 bewertet. In der laBCC-Kohorte wurde das Tumoransprechen anhand einer visuellen Bewertung des externen Tumors und der Geschwüre, bildgebender Verfahren zur Tumorerkennung (wenn angebracht) und Tumorbiopsie bewertet. In der Kohorte mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom wurde ein Patient als Ansprecher beurteilt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffend war und keine Progression aufgetreten ist: (1) ≥ 30 % Verringerung der Läsionsgröße (Summe der längsten Durchmesser [SLD]) der Zielläsionen ab Baseline, durch Röntgen festgestellt; (2) ≥ 30 % von außen sichtbare Verringerung der Größe der SLD der Zielläsionen ab Baseline; (3) vollständiges Abklingen der Geschwüre in allen Zielläsionen. Die Schlüsseldaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Wie in den Balkendiagrammen in den Abbildungen 1 und 2, in denen die maximale Verringerung der Größe der Zielläsion(en) bei jedem Patienten nach Bewertung durch IRF abgebildet ist, erkennbar, ist es bei der Mehrheit der Patienten in beiden Kohorten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XJ01.

Wirkmechanismus

Vismodegib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor des Hedgehog-Signaltransduktionsweges. Das über das Hedgehog-Transmembranprotein-Smoothed (SMO) abgegebene Hedgehog-Transduktionssignal führt zur Aktivierung und nuklearen Lokalisierung der Gliom-assoziierten

Onkogen(GLI-) Transkriptionsfaktoren und der Aktivierung der Hedgehog-Zielgene. Viele dieser Gene sind an der Proliferation, dem Überleben und der Differenzierung beteiligt. Vismodegib bindet und hemmt das SMO-Protein und blockiert dadurch die Hedgehog-Signaltransduktion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der Pivotalstudie ERIVANCE BCC (SHH4476g) handelt es sich um eine internationale, einarmige, multizentrische 2-Kohorten-Studie. Ein metastasiertes Basalzellkarzinom wurde definiert als ein Basalzellkarzinom, das sich zusätzlich zur Haut auch in andere Körperteile, darunter Lymphkno-

Tabelle 2: SHH4476g Erivedge Wirksamkeitsergebnisse (IRF-bewertet 21 Monate und Prüfarzt-bewertet 39 Monate Follow-up nach Einschluss des letzten Patienten): Patienten, bei denen die Wirksamkeit bewertet werden kann^{*†}

	IRF-bewertet		Prüfarzt-bewertet	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Patienten mit Ansprechen	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
95 % KI für Gesamtansprechen	(19,2%; 51,8%)	(35,5%; 60,6%)	(30,8%; 66,2%)	(47,2%; 71,7%)
Vollständiges Ansprechen	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Partielles Ansprechen	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabile Erkrankung	20	22	14	15
Fortschreitende Erkrankung [‡]	1	8	2	6
Mediane Ansprechdauer (Monate)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95 % KI)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95 % KI)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate)			33,4	NE
(95 % KI)			(18,1; NE)	(NE, NE)
1-Jahr-Überlebensrate (95 % KI)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

NE = nicht bewertbar

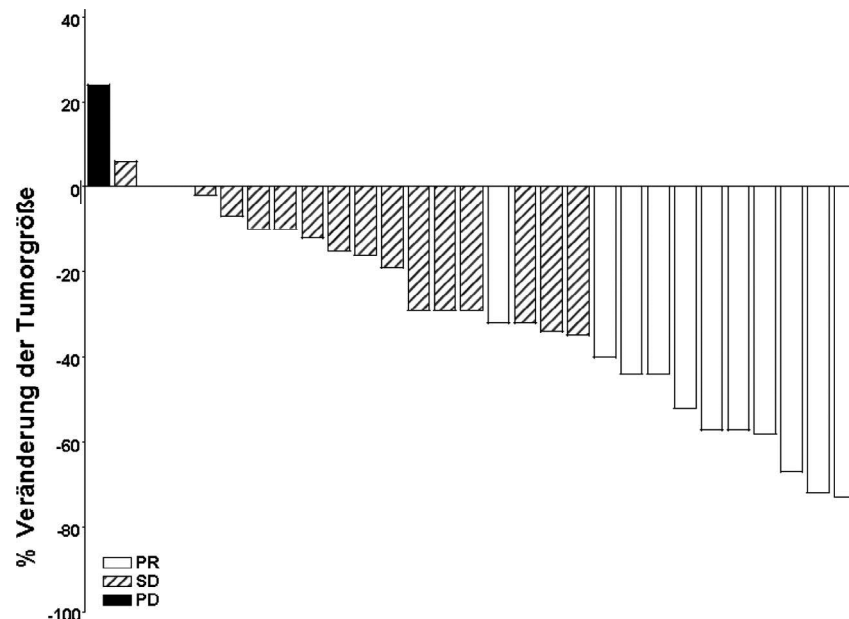
* Die Patientenpopulation, bei der die Wirksamkeit bewertet werden konnte, wird definiert als Anzahl aller eingeschlossenen Patienten, die Erivedge erhalten haben, unabhängig von der Menge, und bei der die durch einen unabhängigen Pathologen durchgeführte Beurteilung des archivierten Gewebes oder der Baseline-Biopsie mit BCC übereingestimmt hat.

† Nicht bewertbare/fehlende Daten liegen von 1 Patient mit mBCC und 4 Patienten mit laBCC vor.

‡ Progression in der laBCC-Kohorte ist nach den folgenden Kriterien definiert: (1) $\geq 20\%$ Anstieg der Summe der längsten Durchmesser (SLD) ausgehend vom Nadir in den Zielläsionen (entweder durch Röntgen oder anhand von außen sichtbarer Durchmesser festgestellt), (2) neue Geschwüre in den Zielläsionen, die mindestens über eine Dauer von 2 Wochen fortbestehen, ohne Anzeichen einer Heilung zu zeigen, (3) neue Läsionen, die durch Röntgen oder klinische Untersuchungen festgestellt wurden, (4) Progression von Nicht-Zielläsionen nach RECIST.

** 54 % der Patienten mit laBCC hatten keinen histopathologischen Nachweis von BCC nach 24 Wochen.

Abbildung 1: SHH4476g Kohorte mit metastasiertem BCC



Hinweis: Die Tumorgroße basiert auf der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen. PD = progressive Erkrankung, SD = stabile Erkrankung, PR = partielles Ansprechen. 3 Patienten hatten eine prozentuale Veränderung der Tumorgroße von 0; dies wird durch die kleinen positiven Säulen in der Abbildung repräsentiert. 4 Patienten wurden nicht in die Abbildung mit aufgenommen: 3 Patienten mit stabiler Erkrankung wurden nur auf Nicht-Zielläsionen untersucht und 1 Patient konnte nicht bewertet werden.

zu einer Verkleinerung des Tumors gekommen.

Zeit bis zur maximalen Tumorreduktion

Bei Patienten, bei denen es zu einer Tumorreduktion kam, betrug die mediane Zeit bis zur maximalen Tumorreduktion bei laBCC-Patienten 5,6 Monate und bei mBCC-Patienten 5,5 Monate, basierend auf der IRF-Bewertung. Nach Bewertung durch den Prüfarzt betrug die mediane Zeit bis zur maximalen Tumorreduktion bei laBCC-Patienten 6,7 Monate und bei mBCC-Patienten 5,5 Monate.

Kardiale Elektrophysiologie

Therapeutische Dosen von Erivedge zeigten in einer ausführlichen QTc-Studie mit 60 gesunden Probanden keine Wirkung auf das QTc-Intervall.

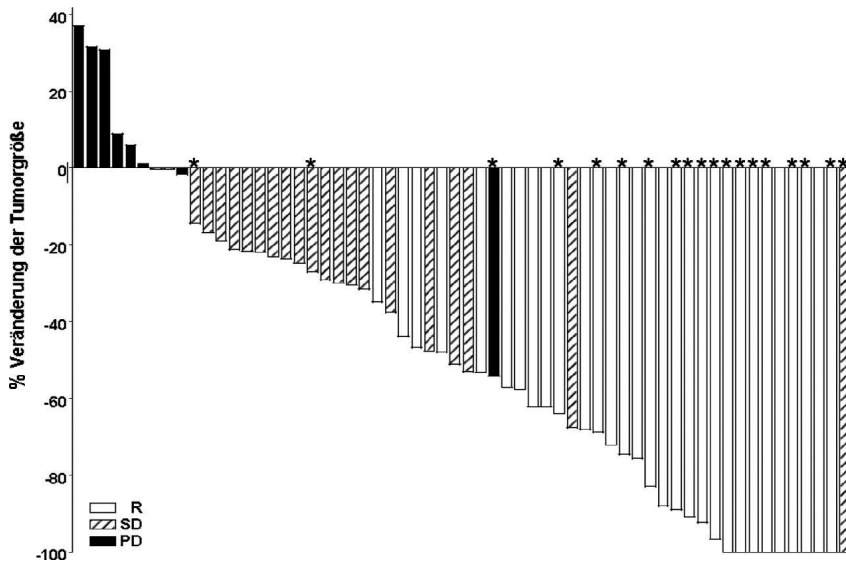
Studienergebnisse nach der Zulassung

Eine nach der Zulassung durchgeführte, offene, nicht vergleichende, multizentrische, klinische Phase-II-Studie (MO25616) wurde bei 1.232 Patienten mit fortgeschrittenem BCC durchgeführt, von denen 1.215 Patienten mit laBCC (n = 1.119) oder mBCC (n = 96) bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit auswertbar waren. Als laBCC wurden Hautläsionen definiert, die für eine Operation nicht geeignet waren (inoperabel oder wenn eine Operation zu starker Deformierung führen würde) und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich oder kontraindiziert war. Als metastasiertes BCC wurden histologisch bestätigte Fernmetastasen definiert. Vor dem Studieneinschluss wurde die Diagnose BCC durch eine histologische Untersuchung bestätigt. Die Patienten wurden einmal täglich mit 150 mg Erivedge oral behandelt.

Das mediane Alter aller Patienten betrug 72 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war männlich (57 %), 8 % wiesen mBCC und 92 % laBCC auf. In der metastasierten Kohorte durchlief die Mehrheit der Patienten eine vorangegangene Behandlung, einschließlich Operation (91 %), Strahlentherapie (62 %) und systemischer Therapie (16 %). In der lokal fortgeschrittenen Kohorte durchlief die Mehrheit der Patienten eine vorangegangene Behandlung, einschließlich Operation (85 %), Strahlentherapie (28 %) und systemischer Therapie (7 %). Die mediane Behandlungsdauer von allen Patienten betrug 8,6 Monate (Bereich 0 bis 44,1).

Von den Patienten aus der für die Wirksamkeit auswertbaren Population mit einer messbaren und histologisch bestätigten Erkrankung sprachen auf die Behandlung in den laBCC- und mBCC-Kohorten gemäß der RECIST-Kriterien v1.1. 68,5 % bzw. 36,9 % der Patienten an. Von den Patienten, die ein bestätigtes Ansprechen (partiell oder vollständig) aufwiesen, betrug die mediane Dauer des Ansprechens 23,0 Monate (95 % KI: 20,4; 26,7) in der laBCC-Kohorte und 13,9 Monate (95 % KI: 9,2; NE) in der mBCC-Kohorte. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 4,8 % der Patienten in der mBCC-Kohorte und bei 33,4 % in der laBCC-Kohorte erzielt. Ein partielles Ansprechen wurde bei 32,1 % der Patienten in der mBCC-Kohorte und bei 35,1 % in der laBCC-Kohorte erzielt.

Abbildung 2: SHH4476g Kohorte mit lokal fortgeschrittenem BCC



Hinweis: Die Tumorgöße basiert auf der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen. PD = progressive Erkrankung, SD = stabile Erkrankung, R = Ansprechen, * = vollständiges Verschwinden der/des Geschwüre/Geschwürs. Die Bewertung des Ansprechens basierte auf einem zusammengesetzten Endpunkt, wie oben definiert. Bei vier Patienten wurden die Läsionen nicht gemessen und die Patienten daher nicht in die Bewertung aufgenommen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Erivedge eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Basalzellkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Erivedge besitzt eine hohe Permeabilität mit geringer Löslichkeit in Wasser (BCS Klasse 2). Die mittlere (CV %) absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis Erivedge beträgt 31,8 (14,5)%. Die Resorption ist, belegt durch das Fehlen eines dosisproportionalen Expositionsanstiegs nach einer Einzeldosis von 270 mg und 540 mg Erivedge, sättigbar. Unter klinisch relevanten Bedingungen (Steady State) wird die PK von Vismodegib nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst. Deswegen kann Erivedge zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Vismodegib ist niedrig und liegt im Bereich 16,4 bis 26,6 l. Bei klinisch relevanten Konzentrationen ist die *In-vitro*-Bindung von Vismodegib an humane Plasmaproteine hoch (97 %). Vismodegib bindet sowohl an humanes Serumalbumin als auch an saures Alpha-1-Glykoprotein (AAG). In klinisch relevanten Konzentrationen ist die *In-vitro*-Bindung an AAG sättigbar. Die Plasmaproteinbindung *ex vivo* liegt bei Humanpatienten bei > 99%. Die Konzentrationen von Vismodegib stehen in starker Korrelation zu den AAG-Spiegeln, mit parallelen Fluktuationen von AAG und gesamtem Vismodegib über die Zeit und

beständig niedrigen, ungebundenen Vismodegib-Spiegeln.

Biotransformation

Vismodegib wird langsam, durch Kombination aus Metabolisierung und Ausscheidung der ursprünglichen Arzneimittelsubstanz, eliminiert. Mehr als 98 % der gesamten zirkulierenden Konzentrationen (einschließlich assoziierter Metabolite) von Vismodegib sind im Plasma vorherrschend. Vismodegib wird im Menschen durch die folgenden Stoffwechselwege eliminiert: Oxidierung, Glucuronidierung und gelegentlich vorkommende Pyridin-Ring-Spaltung. CYP2C9 scheint *in vivo* zum Teil zum Stoffwechsel von Vismodegib beizutragen.

Elimination

Nach oraler Anwendung einer radioaktiv markierten Dosis wird Vismodegib resorbiert und langsam durch Kombination aus Metabolisierung und Ausscheidung der ursprünglichen Arzneimittelsubstanz eliminiert, wobei der größte Teil mit den Fäzes (82 % der angewendeten Dosis) und 4,4 % der angewendeten Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Vismodegib und assoziierte Stoffwechselprodukte werden primär über die Leber eliminiert. Nach ununterbrochener einmal täglicher Dosierung scheint die Pharmakokinetik von Vismodegib aufgrund sättigbarer Absorption und sättigbarer Proteinbindung nicht linear zu sein. Nach einer oralen Einzeldosis beträgt die terminale Halbwertszeit von Vismodegib ca. 12 Tage. Die scheinbare Halbwertszeit von Vismodegib im Steady State wird bei kontinuierlicher täglicher Dosierung auf 4 Tage geschätzt. Nach kontinuierlicher täglicher Dosierung kommt es zu einer 3-fachen Akkumulierung der gesamten Plasmakonzentration von Vismodegib.

Vismodegib inhibiert *in vitro* UGT2B7 und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass *in vivo* im Darm eine Inhibierung stattfindet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung bei älteren Personen liegen nur begrenzte Daten vor. In klinischen Studien mit aBCC waren ungefähr 40 % der Patienten ≥ 65 Jahre. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass das Alter keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Steady-State-Konzentrationen von Vismodegib hat.

Geschlecht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse kombinierter Daten von 121 Männern und 104 Frauen schien das Geschlecht keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Vismodegib zu haben.

Bevölkerungsgruppen

Zu nicht kaukasischen Patienten liegen nur limitierte Daten vor. Da die Anzahl der Probanden nicht-kaukasischen Ursprungs unter 3 % der Gesamtpopulation ausmachte (6 Schwarze, 219 Kaukasier), wurden die Bevölkerungsgruppen in der populationspharmakokinetischen Analyse nicht als Kovariate bewertet.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Ausscheidung von oral verabreichtem Vismodegib ist gering. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion eine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vismodegib hat. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leichter (BSA-indexierter CrCl 50 bis 80 ml/min, n = 58) und mäßiger (BSA-indexierter CrCl 30 bis 50 ml/min, n = 16) Nierenfunktionsstörung, hat eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Vismodegib (siehe Abschnitt 4.2). Über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Die Hauptausscheidungswege von Vismodegib umfassen den Leberstoffwechsel und die Gallen-/Darm-Sekretion. In einer klinischen Studie mit Patienten mit Leberfunktionsstörung (Grad der Störung basierend auf AST und Gesamt-Bilirubinwerten der Patienten) hat sich nach Mehrfachdosen von Vismodegib gezeigt, dass bei Patienten mit leichter (NCI-ODWG-Kriterien, n = 8), mäßiger (NCI-ODWG-Kriterien, n = 6) und schwerer (NCI-ODWG-Kriterien, n = 3) Leberfunktionsstörung das pharmakokinetische Profil von Vismodegib vergleichbar war mit dem von Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 9) (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht genügend pharmakokinetische Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Erivedge wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden bewertet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Im Allgemeinen war die Verträglichkeit von Erivedge in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten und Hunden durch nicht spezifische Manifestationen von Toxizität, einschließlich verringerter Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme, limitiert. Zusätzliche Befunde bei klinisch relevanten Expositionen schließen veränderten Stuhl, Skelettmuskulatur-Zuckungen oder -Zittern, Alopezie, Schwellungen, follikuläre Hyperkeratose, Entzündung der Pfotenballen und erhöhte LDL- und HDL-Cholesterinwerte ein. Verringerte Hämatokrit- oder Thrombozytenwerte wurden bei manchen Hunden unter klinisch relevanten Expositionen beobachtet. Es gab jedoch bei den betroffenen Tieren keinen Nachweis für eine primäre Wirkung auf das Knochenmark.

Kanzerogenität

Studien zu Kanzerogenität wurden an Mäusen und Ratten durchgeführt. Ein karzinogenes Potenzial wurde lediglich bei Ratten beobachtet und beschränkte sich auf gutartige Haarfollikeltumoren wie Pilomatrixome und Keratoakanthome, die unter dem $\geq 0,1$ -Fachen bzw. $\geq 0,6$ -Fachen der $AUC_{0-24\text{h}}$ im Steady State bei der für den Menschen empfohlenen Dosis auftraten. Bei keiner der untersuchten Spezies wurden maligne Tumoren gefunden. In klinischen Studien mit Erivedge wurden keine gutartigen Haarfollikeltumoren berichtet. Die klinische Relevanz dieses Befundes für den Menschen ist unsicher.

Mutagenität

In *In-vitro*-Versuchen (bakterielle Mutagenese [Ames] und Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten) oder im *In-vivo*-Mikronukleustest an Rattenknochenmark wurde kein Beweis für Genotoxizität gefunden.

Fertilität

In der 26-wöchigen Fertilitätsstudie mit Vismodegib an Ratten wurden eine signifikante Erhöhung des absoluten Gewichts der Samenbläschen und eine Verringerung des absoluten Gewichts der Prostata beobachtet. Zusätzlich war das Verhältnis von Organgewicht zu terminalem Körpergewicht bei Epididymis, Cauda Epididymis, Hoden und Samenbläschen signifikant erhöht. In der gleichen Studie wurden bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag nach Beendigung der Behandlungs- oder Regenerationsphase (vergleichbar mit dem 1,3-Fachen der $AUC_{0-24\text{h}}$ im Steady State bei der empfohlenen Dosis beim Menschen) keine histopathologischen Befunde bezüglich der männlichen Reproduktionsorgane und keine Wirkung auf männliche Fertilitätspunkte, einschließlich der Prozentzahl motiler Spermien, beobachtet. Zusätzlich wurden in den allgemeinen Toxizitätsstudien mit Vismodegib über eine Dauer von bis zu 26 Wochen bei geschlechtsreifen Ratten und Hunden keine Wirkungen auf die männlichen Reproduktionsorgane beobachtet. Eine erhöhte Anzahl degenerierter Keimzellen und Hypospermie wurden bei nicht geschlechtsreifen Hunden in der 4-wöchigen allgemeinen Toxizitätsstudie bei einer Dosis von ≥ 50 mg/kg/Tag berichtet. Der Zusammenhang mit Vismodegib war nicht eindeutig.

In der 26-wöchigen Fertilitätsstudie mit Vismodegib an Ratten wurden bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag direkt nach Beendigung der Behandlung Vismodegib-abhängige Wirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Darunter fiel eine verringerte Anzahl an Nidationen, eine erhöhte Prozentzahl an Präimplantationsverlusten und eine verringerte Anzahl an Muttertieren mit lebensfähigen Embryonen. Nach einer 16-wöchigen Regenerationsphase wurden keine vergleichbaren Beobachtungen gemacht. Es wurden keine korrelativen histopathologischen Veränderungen beobachtet. Die Exposition weiblicher Ratten mit 100 mg/kg/Tag ist vergleichbar mit dem 1,2-Fachen der $AUC_{0-24\text{h}}$ im Steady State bei der empfohlenen Dosis beim Menschen. Zusätzlich wurde bei der allgemeinen 26-wöchigen Vismodegib-Toxizitätsstudie bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag eine verringerte Anzahl der Gelbkörper im Eierstock beobachtet. Diese Wirkung war nach Ablauf einer 8-wöchigen Regenerationsphase nicht reversibel.

Teratogenität

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie, in der trächtigen Ratten während der Organogenese täglich Vismodegib verabreicht wurde, passierte Vismodegib die Plazentaschranke und war schwer toxisch für den Conceptus. Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, offenes Perineum, fehlende oder zusammengewachsene Finger oder Zehen, wurden bei Feten von Muttertieren, mit Dosen, die 20 % der typischen Steady-State-Exposition beim Menschen entsprechen, beobachtet und bei höheren Dosen wurde eine 100%ige Embryoletalität beobachtet.

Postnatale Entwicklung

Es wurden keine Studien zur Bewertung des Potenzials von Vismodegib zur Beeinflussung der postnatalen Entwicklung durchgeführt. Jedoch stellen in Toxizitätsstudien an Ratten mit klinisch relevanten Expositionen beobachtete irreversible Veränderungen der wachsenden Zähne und ein verfrühtes Schließen der epiphysären Wachstumsfuge Risiken für die postnatale Entwicklung dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Povidon (K29/32)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz (Typ A)
Talkum
Magnesiumstearat

Kapselhülle
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Drucktinte
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss; sie enthält 28 Hartkapseln. Das Material des Schnappdeckels der Flasche ist Polypropylen. Der Schnappdeckel ist mit gewachster Zellstoffpappe ausgekleidet, die mit einem Aluminiumfilm überzogen ist. Jede Packung enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist nach Ende der Behandlung umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (wenn zutreffend, z. B. durch Zurückgeben der Kapseln an die Apotheke oder den Arzt).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/848/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

12. Juli 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

28 Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon (07624) 14-0
Telefax (07624) 1019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.