

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Erivedge 150 mg harde capsules

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 150 mg vismodegib.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 71,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule (capsule).

Roze ondoorzichtige onderste capsulehelft met de aanduiding '150 mg' en een grijze opake bovenste capsulehelft met de aanduiding 'VISMO' in zwarte inkt. Het formaat van de capsule is 'Size 1' (afmetingen 19,0 x 6,6 mm).

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Erivedge is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met:

- symptomatisch gemetastaseerd basaalcelcarcinoom;
- lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie (zie rubriek 5.1).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Erivedge dient alleen te worden voorgeschreven door of onder toezicht van een medisch specialist met ervaring in de behandeling van de toegelaten indicatie.

#### Dosering

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

#### Vergeten doses

Als een dosis wordt vergeten, dienen patiënten de instructie te krijgen om de vergeten dosis niet in te nemen, maar door te gaan met de volgende geplande dosis.

#### Duur van de behandeling

In klinische studies werd behandeling met Erivedge voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit. Onderbreking van de behandeling was toegestaan voor maximaal 4 weken, gebaseerd op de individuele verdraagbaarheid.

De baat van een voortgezette behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd, waarbij de optimale duur van de behandeling varieert voor elke individuele patiënt.

## Speciale populaties

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van  $\geq 65$  jaar oud (zie rubriek 5.2). Op een totaal aantal van 138 patiënten in 4 klinische studies naar Erivedge bij uitgebreid basaalcelcarcinoom was ongeveer 40% van de patiënten  $\geq 65$  jaar oud en werden over het geheel genomen geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

### *Verminderde nierfunctie*

Het wordt niet verwacht dat een licht en matig ernstig verminderde nierfunctie de eliminatie van vismodegib beïnvloedt en er is geen doseringsaanpassing nodig. Zeer beperkte gegevens zijn beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

### *Verminderde leverfunctie*

Er is geen doseringsaanpassing nodig voor patiënten met een licht, matig ernstig of ernstig verminderde leverfunctie, bepaald volgens de criteria van de National Cancer Institute Organ Dysfunction Workgroup (NCI-ODWG) voor verminderde leverfunctie:

- licht: totaal bilirubine (TB)  $\leq$  bovengrens van normaalwaarde (ULN), aspartaataminotransferase (ASAT)  $>$  ULN of ULN  $<$  TB  $\leq 1,5$  x ULN, elke ASAT
- matig ernstig:  $1,5$  x ULN  $<$  TB  $<$   $3$  x ULN, elke ASAT
- ernstig:  $3$  x ULN  $<$  TB  $<$   $10$  x ULN, elke ASAT

(zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Erivedge bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Om veiligheidsredenen (zie rubriek 4.4 en 5.3) mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

## Wijze van toediening

Erivedge is bedoeld voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). De capsules mogen niet worden geopend om onbedoelde blootstelling van patiënten en zorgverleners te voorkomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdige toediening van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen

Erivedge kan embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.6). Van Hedgehog-signaalrouteremmers (zie rubriek 5.1) zoals vismodegib is bij meerdere diersoorten aangetoond dat ze embryotoxisch en/of teratogeen zijn en ernstige misvormingen kunnen veroorzaken, waaronder craniofaciale anomalieën en afwijkingen van de middellijn en de ledematen (zie rubriek 5.3). Erivedge mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

### Criteria voor een vrouw die zwanger kan worden

Een vrouw die zwanger kan worden wordt bij het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma omschreven als:

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

### Begeleiding

#### *Voor een vrouw die zwanger kan worden*

Erivedge is gecontra-indiceerd bij een vrouw die zwanger kan worden en zich niet houdt aan het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma. Een vrouw die zwanger kan worden moet begrijpen dat:

- Erivedge een teratogeen risico vormt voor het ongeboren kind,
- zij geen Erivedge mag gebruiken als zij zwanger is of van plan is om zwanger te worden,
- zij een negatieve zwangerschapstest moet hebben, uitgevoerd door een zorgverlener binnen 7 dagen voor de start van haar Erivedge-behandeling,
- zij tijdens de behandeling maandelijks een negatieve zwangerschapstest moet hebben, ook als zij amenorroïsch is geworden,
- zij niet zwanger mag worden tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na haar laatste dosis,
- zij zich aan effectieve anticonceptie maatregelen moet kunnen houden,
- zij gebruik moet maken van 2 methoden van aanbevolen anticonceptie (zie de rubriek 'Anticonceptie' hieronder en rubriek 4.6) terwijl zij Erivedge gebruikt, tenzij zij zich verplicht om geen geslachtsgemeenschap te hebben (onthouding),
- zij haar zorgverlener moet inlichten als zich tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na haar laatste dosis het volgende voordoet:
  - als zij zwanger wordt of om welke reden dan ook denkt dat zij mogelijk zwanger is,
  - als haar verwachte menstruatie uitblijft,
  - als zij stopt met het gebruik van anticonceptie, tenzij zij zich committeert om geen geslachtsgemeenschap te hebben (onthouding),
  - als zij de anticonceptie moet veranderen tijdens de behandeling,
- zij geen borstvoeding mag geven tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na de laatste dosis.

#### *Voor mannen*

Vismodegib is aanwezig in sperma. Om mogelijke foetale blootstelling tijdens zwangerschap te vermijden moet een mannelijke patiënt begrijpen dat:

- Erivedge een teratogeen risico vormt voor het ongeboren kind als hij onbeschermd seksuele activiteit heeft met een zwangere vrouw,
- hij altijd de aanbevolen anticonceptie moet gebruiken (zie de rubriek 'Anticonceptie' hieronder en rubriek 4.6),
- hij zijn zorgverlener moet inlichten als zijn vrouwelijke partner zwanger wordt terwijl hij Erivedge gebruikt of gedurende de 2 maanden na zijn laatste dosis.

#### *Voor zorgverleners*

Zorgverleners moeten de patiënten zodanig voorlichten dat deze alle voorwaarden van het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma begrijpen en accepteren.

### Anticonceptie

#### *Een vrouw die zwanger kan worden*

Vrouwelijke patiënten moeten gebruikmaken van twee aanbevolen methoden van anticonceptie, waaronder één zeer effectieve methode en een barrièremethode. Dit geldt tijdens Erivedge-behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

#### *Mannen*

Mannelijke patiënten moeten, ook na vasectomie, altijd gebruikmaken van een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner. Dit geldt tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

#### Zwangerschapstest

Bij een vrouw die zwanger kan worden dient onder medisch toezicht een zwangerschapstest te worden uitgevoerd, door een zorgverlener, binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling en maandelijks tijdens de behandeling. Zwangerschapstesten dienen een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml te hebben (afhankelijk van wat lokaal beschikbaar is). Patiënten die amenorroïsch worden tijdens de behandeling met Erivedge moeten toch de maandelijkse zwangerschapstesten voortzetten tijdens de behandeling.

#### Voorschrijf- en afleverbeperkingen voor een vrouw die zwanger kan worden

Als Erivedge voor het eerst wordt voorgeschreven en afgeleverd, moet dit binnen maximaal 7 dagen na een negatieve zwangerschapstest gebeuren (dag van de zwangerschapstest = dag 1). Recepten van Erivedge moeten beperkt worden tot een behandelingsduur van 28 dagen. Voor het voortzetten van de behandeling is een nieuw recept noodzakelijk.

#### Voorlichtingsmateriaal

Om zorgverleners en patiënten te helpen embryonale en foetale blootstelling aan Erivedge te vermijden, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorlichtingsmaterialen verstrekken (Erivedge Zwangerschapspreventie-programma) om de mogelijke risico's bij het gebruik van Erivedge te benadrukken.

#### Effecten op de postnatale ontwikkeling

Voortijdige sluiting van de epifysen en pubertas praecox zijn gemeld bij pediatrie patiënten die blootgesteld werden aan Erivedge. Vanwege de lange halfwaardetijd van het geneesmiddel kunnen deze effecten optreden of doorgaan na het stoppen van de behandeling. Bij dieren is aangetoond dat vismodegib ernstige onomkeerbare veranderingen veroorzaakt in groeiende tanden (degeneratie/necrose van odontoblasten, vorming van met vloeistof gevulde cysten in de tandpulpa, ossificatie van het wortelkanaal, en hemorragie) en in de sluiting van de epifysaire groeischijf. De bevinding voortijdige sluiting van de epifysen wijst op een mogelijk risico op verkorte lichaamsbouw en tandmisvormingen voor zuigelingen en kinderen (zie rubriek 5.3).

#### Bloeddonatie

Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na de laatste dosis.

#### Sperma-donatie

Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

#### Interacties

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine of fenytoïne) moet worden vermeden, omdat een risico op verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van vismodegib niet kan worden uitgesloten (zie ook rubriek 4.5).

#### Ernstige huidreacties

Er zijn gevallen van ernstige huidreacties ('Severe Cutaneous Adverse Reactions', SCARs) die levensbedreigend kunnen zijn, waaronder het stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale

necrolyse (TEN), geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) gemeld tijdens het gebruik na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8). Als de patiënt tijdens de behandeling met vismodegib een van deze bijwerkingen heeft ontwikkeld, mag de behandeling van deze patiënt met vismodegib op geen enkel moment hervat worden.

#### Plaveiselcelcarcinoom van de huid ('Cutaneous Squamous Cell Carcinoma', cuSCC)

Patiënten met uitgebreid BCC hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van cuSCC. Er zijn gevallen gemeld van cuSCC bij patiënten met uitgebreid BCC die behandeld werden met Erivedge. Er is niet vastgesteld of cuSCC gerelateerd is aan de behandeling met Erivedge. Daarom dienen alle patiënten routinematig gecontroleerd te worden tijdens gebruik van Erivedge en moet cuSCC worden behandeld volgens de standaardwerkwijze.

#### Extra voorzorgsmaatregelen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om dit geneesmiddel nooit aan een andere persoon te geven. Alle capsules die aan het einde van de behandeling niet gebruikt zijn moeten onmiddellijk worden afgevoerd door de patiënt in overeenstemming met de lokale voorschriften (indien van toepassing, bijvoorbeeld door de capsules terug te brengen naar de apotheker of arts).

#### Hulpstoffen

Erivedge-capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen het is in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen op vismodegib

Klinisch significante farmacokinetische (PK) interacties tussen vismodegib en middelen die de pH verhogen worden niet verwacht. De resultaten van een klinisch onderzoek toonden een verlaging van 33% van de concentraties van ongebonden vismodegib aan na 7 dagen gelijktijdige behandeling met 20 mg rabeprazol (een protonpompremmer) die 2 uur voor iedere vismodegib toediening werd gegeven. Deze interactie wordt niet verwacht klinisch significant te zijn.

Klinisch significante PK interacties tussen vismodegib en CYP450-remmers worden niet verwacht. De resultaten van een klinisch onderzoek toonden een verhoging van 57% van de concentraties van ongebonden vismodegib aan op dag 7 na gelijktijdige behandeling met dagelijks 400 mg fluconazol (een matige CYP2C9-remmer), maar deze interactie wordt niet verwacht klinisch significant te zijn. Dagelijks 200 mg itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer) had geen invloed op de vismodegib AUC<sub>0-24 uur</sub> na 7 dagen gelijktijdig gebruik bij gezonde vrijwilligers.

Klinisch significante PK interacties tussen vismodegib en P-gp-remmers worden niet verwacht. De resultaten van een klinisch onderzoek toonden geen klinisch significante PK interactie aan tussen vismodegib en itraconazol (een sterke P-glycoproteïneremmer) bij gezonde vrijwilligers.

Wanneer vismodegib wordt toegediend met CYP-inductoren (rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, Sint-Janskruid) kan blootstelling aan vismodegib verlaagd zijn (zie rubriek 4.3 en 4.4).

#### Effecten van vismodegib op gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

##### *Anticonceptieve steroïden*

Resultaten van een geneesmiddeleninteractiestudie bij kankerpatiënten lieten zien dat de systemische blootstelling aan ethinylestradiol en norethindron niet wordt veranderd bij gelijktijdige toediening met

vismodegib. Het kan echter niet worden uitgesloten, aangezien de interactiestudie slechts 7 dagen duurde, dat vismodegib bij een langere behandeling een inductor is van enzymen die anticonceptieve steroïden metaboliseren. Inductie kan leiden tot verlagingen van de systemische blootstelling van de anticonceptieve steroïden en daarmee tot een verminderde werkzaamheid van de anticonceptie.

#### *Effecten op specifieke enzymen en transporteiwitten*

*In vitro*-studies duiden erop dat vismodegib mogelijk kan werken als remmer van het 'Breast Cancer Resistance Protein' (BCRP). *In vivo*-interactiegegevens zijn niet beschikbaar. Het kan niet worden uitgesloten dat vismodegib kan leiden tot verhoogde blootstelling aan geneesmiddelen die door dit eiwit getransporteerd worden, zoals rosuvastatine, topotecan en sulfasalazine. Gelijktijdige toediening moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid en een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

Klinisch significante PK interacties tussen vismodegib en CYP450-substraten worden niet verwacht. CYP2C8 was *in vitro* de meest gevoelige CYP-isovorm voor remming van vismodegib. Echter, resultaten van een geneesmiddeleninteractiestudie bij kankerpatiënten lieten zien dat de systemische blootstelling aan rosiglitazon (een CYP2C8-substraat) niet wordt veranderd wanneer dit middel gelijktijdig wordt toegediend met vismodegib. Daarmee kan *in vivo*-remming van CYP-enzymen door vismodegib worden uitgesloten.

Vismodegib is *in vitro* een remmer van OATP1B1. Het kan niet worden uitgesloten dat vismodegib de blootstelling aan substraten van OATP1B1, bijv. bosentan, ezetimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan en statines, kan verhogen. In het bijzonder is voorzichtigheid geboden wanneer vismodegib gelijktijdig wordt toegediend met elke statine.

## **4.6 Zwangerschap, vruchtbaarheid en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico op embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen, veroorzaakt door vismodegib, mogen vrouwen die Erivedge gebruiken niet zwanger zijn of zwanger worden tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Erivedge is gecontra-indiceerd bij een vrouw die zwanger kan worden en zich niet houdt aan het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma.

### *In geval van zwangerschap of uitblijven van de menstruatie*

Als de patiënte zwanger wordt, een menstruatie overslaat of om welke reden dan ook vermoedt dat zij mogelijk zwanger is, moet zij onmiddellijk haar behandelend arts waarschuwen.

Aanhoudend uitblijven van de menstruatie tijdens behandeling met Erivedge moet worden gezien als een indicatie voor zwangerschap totdat medische evaluatie en bevestiging heeft plaatsgevonden.

### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

#### *Vrouwen die zwanger kunnen worden*

Een vrouw die zwanger kan worden moet zich kunnen houden aan effectieve anticonceptie-maatregelen. Zij moet tijdens Erivedge behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis gebruikmaken van twee methoden van aanbevolen anticonceptie, waaronder één zeer effectieve methode en een barrièremethode. Een vrouw die zwanger kan worden en wier menstruatieperiodes onregelmatig of gestopt zijn, moet alle adviezen betreffende anticonceptie volgen.

#### *Mannen*

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

*Hieronder volgen aanbevelingen van zeer effectieve anticonceptiemethoden:*

- hormonale depotinjectie,
- tubaire sterilisatie,
- vasectomie,
- spiraaltje.

*Hieronder volgen aanbevelingen van barrière-anticonceptiemethoden:*

- elk mannencondoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar),
- pessarium (met zaaddodend middel, indien beschikbaar).

### Zwangerschap

Erivedge kan embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.4). Van Hedgehog-siginaalrouteremmers (zie rubriek 5.1) zoals vismodegib is bij meerdere diersoorten aangetoond dat ze embryotoxisch en/of teratogeen zijn en ernstige misvormingen kunnen veroorzaken, waaronder craniofaciale anomalieën en afwijkingen van de middellijn en de ledematen (zie rubriek 5.3). Bij een zwangerschap van een vrouw die met Erivedge behandeld wordt, moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden.

### Borstvoeding

De mate waarin vismodegib in de moedermelk wordt uitgescheiden, is niet bekend. Vanwege de mogelijke veroorzaking van ernstige ontwikkelingsafwijkingen mogen vrouwen geen borstvoeding geven terwijl ze Erivedge gebruiken en gedurende 24 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.3 en 5.3).

### Vruchtbaarheid

Bij mensen kan de vruchtbaarheid bij vrouwen worden aangetast door behandeling met Erivedge (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of verminderde vruchtbaarheid reversibel is. Daarnaast is in klinische onderzoeken amenorroe waargenomen bij vrouwen die zwanger konden worden (zie rubriek 4.8). Met vrouwen die zwanger kunnen worden dienen, voordat de behandeling met Erivedge wordt gestart, strategieën ter behoud van de vruchtbaarheid te worden besproken.

Bij mensen wordt verminderde vruchtbaarheid bij mannen niet verwacht (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Erivedge heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die bij  $\geq 30\%$  van de patiënten optraden waren spierspasmen (74,6%), alopecia (65,9%), dysgeusie (58,7%), gewichtsafname (50,0%), vermoeidheid (47,1%), misselijkheid (34,8%) en diarree (33,3%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden in de onderstaande tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie.

Frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De veiligheid van Erivedge is beoordeeld in klinische studies met 138 patiënten die werden behandeld voor uitgebreid basaalcelcarcinoom, wat zowel gemetastaseerd BCC als lokaal uitgebreid BCC omvat. In vier klinische open-label fase- 1- en 2-studies werden patiënten behandeld met ten minste één dosis Erivedge als monotherapie in doses van  $\geq 150$  mg. Doses  $> 150$  mg resulteerden in klinische onderzoeken niet in hogere plasmaconcentraties en patiënten met doses  $> 150$  mg zijn in de analyse opgenomen. Daarnaast werd de veiligheid beoordeeld in een studie na verlening van de handelsvergunning (*post-approval* studie) met 1215 aBCC-patiënten met evalueerbare veiligheidsgegevens die werden behandeld met 150 mg. Over het algemeen was het waargenomen veiligheidsprofiel consistent bij zowel patiënten met gemetastaseerd BCC als patiënten met lokaal uitgebreid BCC en in de verschillende studies, zoals hieronder beschreven.



**Tabel 1 Bijwerkingen die optraden bij met Erivedge behandelde patiënten**

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Verminderde eetlust	Uitdroging	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Dysgeusie Ageusie	Hypogeusie	
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid Diarree Obstipatie Braken Dyspepsie	Pijn in de bovenbuik Buikpijn	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhoogde hepatische enzymen**	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel*****
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Alopecia Pruritus Huiduitslag	Madarose Abnormale haargroei	Stevens-johnsonsyndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN), Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)/acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) *****
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Spierspasmen Artralgie Pijn in de ledematen	Rugpijn Musculoskeletale pijn in de borstkas Myalgie Pijn in de zij Musculoskeletale pijn Verhoogde creatinefosfokinase in het bloed***	Voortijdige sluiting epifysen****
<b>Endocriene aandoeningen</b>			Pubertas praecox****
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Amenorroe*		

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Frequentie niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtsafname Vermoeidheid Pijn	Asthenie	
<p>Alle rapportage is gebaseerd op bijwerkingen van alle gradaties aan de hand van de National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0, tenzij anders aangegeven.</p> <p>*Onder de 138 patiënten met uitgebreid BCC waren 10 vrouwen die zwanger konden worden. Onder deze vrouwen werd amenorroe waargenomen bij 3 patiënten (30%).</p> <p>MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.</p> <p>**Omvat voorkeurstermen: afwijkende leverfunctietestwaarden, verhoogde bilirubine in het bloed, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde leverenzymen.</p> <p>***Waargenomen bij patiënten tijdens een <i>post-approval</i> studie met 1215 patiënten met evalueerbare veiligheidsgegevens.</p> <p>****Individuele gevallen zijn gemeld bij patiënten met medulloblastoom na het in de handel brengen (zie rubriek 4.4).</p> <p>*****Gevalen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel zijn gemeld bij patiënten na het in de handel brengen.</p> <p>*****Gevalen van SCAR (waaronder SJS/TEN, DRESS en AGEP) zijn gemeld bij patiënten na het in de handel brengen.</p>			

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

#### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
--	---------------------------------------

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Erivedge is toegediend in doses die 3,6 maal hoger waren dan de aanbevolen dagelijkse dosis van 150 mg. Er werd geen verhoging in plasmawaarden van vismodegib of toxiciteit waargenomen tijdens deze klinische studies.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische middelen, overige anti-neoplastische middelen.  
ATC-code: L01XX43.

### Werkingsmechanisme

Vismodegib is een oraal beschikbare klein-moleculaire remmer van de Hedgehog-signalroute. Hedgehog 'pathway signalling' via het 'Smoothened' transmembraan-eiwit (SMO) leidt tot de activatie en nucleaire lokalisatie van 'Glioma-Associated Oncogene' (GLI)-transcriptiefactoren en inductie van Hedgehog-doelgenen. Veel van deze genen zijn betrokken bij proliferatie, overleving en differentiatie. Vismodegib bindt aan en remt het SMO-eiwit, waardoor de Hedgehog-siginaaltransductie wordt geblokkeerd.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De kernstudie ERIVANCE BCC (SHH4476g) was een internationale, eenarmige, multicenterstudie met 2 cohorten. Gemetastaseerd BCC werd gedefinieerd als BCC dat zich van de huid had verspreid naar andere delen van het lichaam, waaronder de lymfeklieren, longen, botten en/of inwendige organen. Patiënten met lokaal uitgebreid BCC hadden cutane laesies die ongeschikt waren voor chirurgie (inoperabel, meermaals terugkerend, waarbij curatieve resectie onwaarschijnlijk werd geacht of bij wie chirurgie zou resulteren in aanzienlijke misvorming of morbiditeit) en bij wie radiotherapie had gefaald of gecontra-indiceerd of ongeschikt was. Voorafgaand aan insluiting in de studie werd de diagnose BCC via histologisch onderzoek bevestigd. Patiënten met het syndroom van Gorlin die ten minste één uitgebreide BCC-laesie hadden en aan de inclusiecriteria voldeden, kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie. Patiënten werden behandeld met een dagelijkse orale dosis Erivedge van 150 mg.

De mediane leeftijd van de qua werkzaamheid evalueerbare populatie was 62 jaar (46% was ten minste 65 jaar oud). Hiervan was 61% mannelijk en 100% blank. Van het gemetastaseerd BCC-cohort had 97% van de patiënten eerdere therapie gehad, waaronder chirurgie (97%), radiotherapie (58%) en systemische therapieën (30%). Van het lokaal uitgebreid BCC-cohort (n = 63) had 94% van de patiënten eerdere therapie gehad, waaronder chirurgie (89%), radiotherapie (27%) en systemische/topische therapieën (11%). De mediane duur van de behandeling was 12,9 maanden (variërend van 0,7 tot 47,8 maanden).

Het primaire eindpunt was het objectieve responspercentage (ORR) volgens een onafhankelijke beoordelingsfaciliteit (IRF) zoals samengevat in tabel 2. Objectieve respons werd gedefinieerd als een complete of partiële respons vastgesteld bij twee opeenvolgende beoordelingen met daartussen ten minste 4 weken. Bij het gemetastaseerd BCC-cohort werd de tumorrespons beoordeeld volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) versie 1.0. Bij het lokaal uitgebreid BCC-cohort werd de tumorrespons beoordeeld op basis van visuele beoordeling van externe tumor en ulceratie, tumorbeeldvorming (indien van toepassing), en tumorbiopsie. Een patiënt werd in het lokaal uitgebreid BCC-cohort als responder beschouwd als ten minste aan één van de volgende criteria werd voldaan en bij de patiënt geen sprake was van progressie: (1)  $\geq 30\%$  afname in laesiegrootte [som van de langste diameter (SLD)], vanaf baseline in doellaesies via radiografie; (2)  $\geq 30\%$  afname in SLD vanaf baseline in extern zichtbare afmeting van doellaesies; (3) complete verdwijning van ulceratie in alle doellaesies. De belangrijkste gegevens zijn samengevat in tabel 2.

**Tabel 2 SHH4476g Erivedge werkzaamheidsresultaten (IRF 21 maanden en door onderzoeker beoordeelde 39 maanden follow-up na laatste in de studie opgenomen patiënt): patiënten evalueerbaar voor de werkzaamheid<sup>\*,†</sup>**

	Beoordeeld door IRF:		Beoordeeld door onderzoeker:	
	gemetastaseerd BCC (n = 33)	lokaal uitgebreid BCC** (n = 63)	gemetastaseerd BCC (n = 33)	lokaal uitgebreid BCC** (n = 63)
Responders 95% BI voor algehele respons	11 (33,3%) (19,2%, 51,8%)	30 (47,6%) (35,5%, 60,6%)	16 (48,5%) (30,8%, 66,2%)	38 (60,3%) (47,2%, 71,7%)
Complete respons	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Partiële respons	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabiele ziekte	20	22	14	15
Progressieve ziekte ‡	1	8	2	6
Mediane duur van de respons (in maanden) (95% BI)	7,6 (5,5, 9,4)	9,5 (7,4, 21,4)	14,8 (5,6, 17,0)	26,2 (9,0, 37,6)
Mediane progressievrije overleving (in maanden) (95% BI)	9,5 (7,4, 11,1)	9,5 (7,4, 14,8)	9,3 (7,4, 16,6)	12,9 (10,2, 28,0)
Mediane OS, (in maanden) (95% BI)			33,4 (18,1, NE)	NE (NE, NE)
1-jaar overleving (95% BI)			78,7% (64,7, 92,7)	93,2% (86,8, 99,6)

NE = not estimable = niet in te schatten

\* De voor de werkzaamheid evalueerbare patiëntenpopulatie is gedefinieerd als: alle ingesloten patiënten die een bepaalde hoeveelheid Erivedge hebben gekregen en voor wie de interpretatie door de onafhankelijke patholoog van gearhiveerd weefsel of baseline-biopt overeenkwam met BCC.

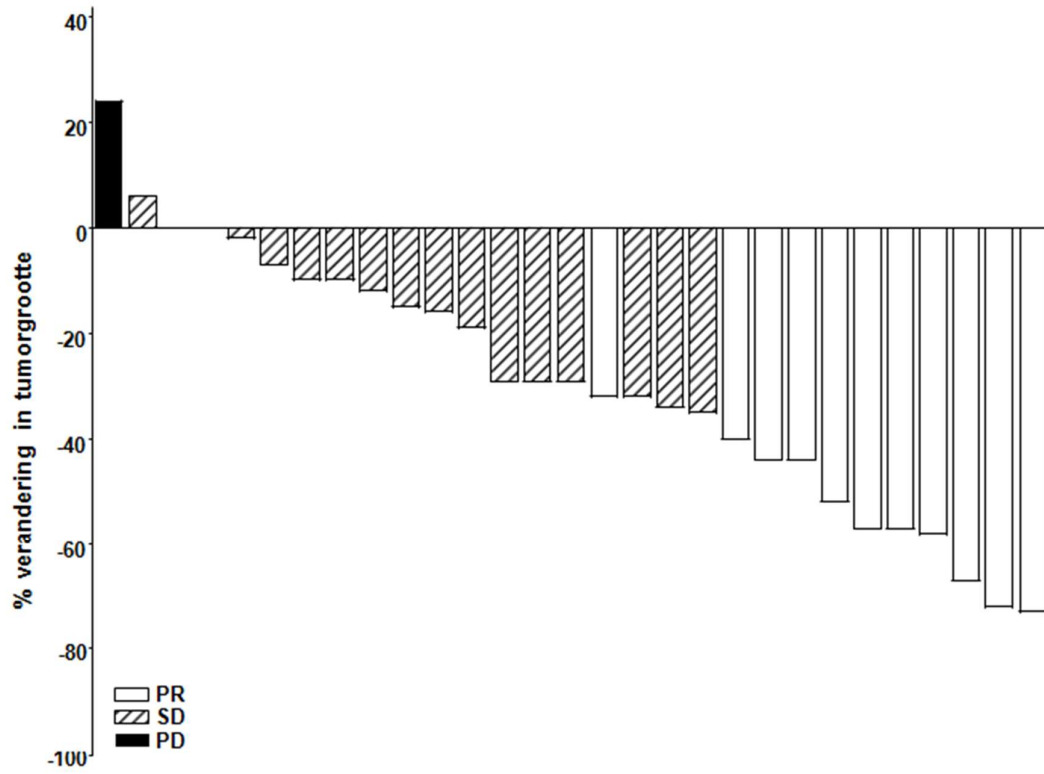
† Niet-evalueerbare/ontbrekende gegevens omvatten die van 1 gemetastaseerd BCC- en 4 lokaal uitgebreid BCC-patiënten.

‡ Progressie in lokaal uitgebreid BCC-cohort is gedefinieerd als het voldoen aan één of meer van de volgende criteria: (1)  $\geq 20\%$  toename in de som van de langste afmetingen (SLD) vanaf de laagst gemeten waarde bij doellaesies (via radiografie of extern zichtbare afmeting), (2) Nieuwe ulceratie van doellaesies die gedurende ten minste 2 weken aanhoudt zonder aanwijzingen van genezing, (3) Nieuwe laesies die zijn vastgesteld via radiografie of lichamelijk onderzoek, (4) Progressie van niet-doellaesies op basis van RECIST.

\*\*54% van de lokaal uitgebreid BCC-patiënten had geen histopathologisch bewijs van BCC bij 24 weken.

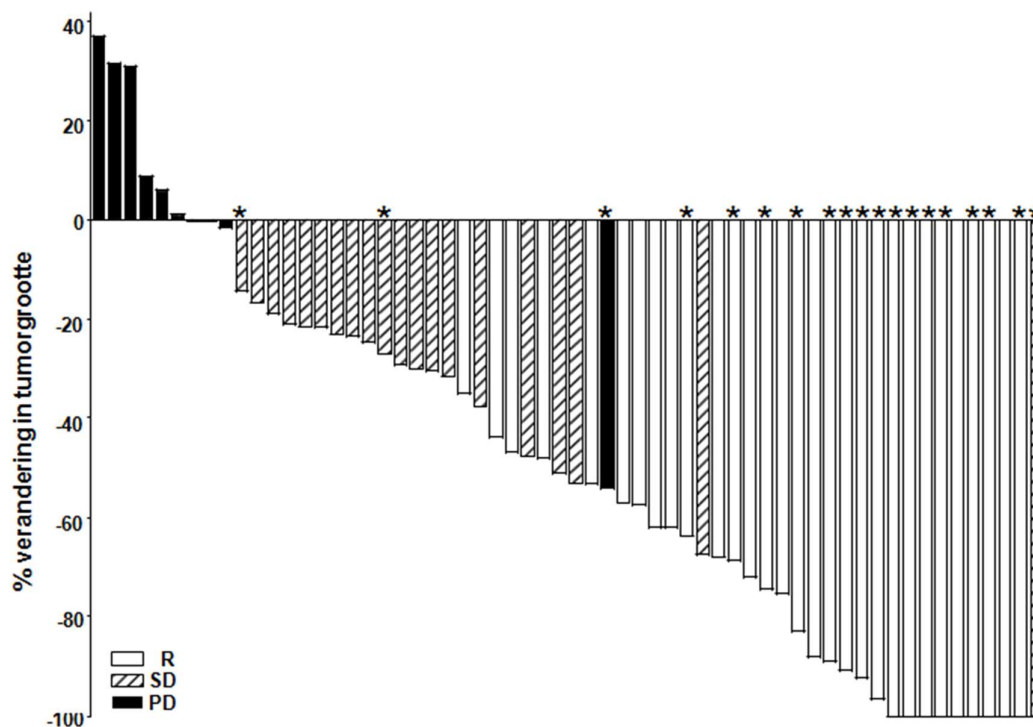
Zoals in de watervalgrafieken in figuur 1 en 2 is weergegeven, met maximale afname van de grootte van de doellaesie(s) per patiënt, was bij de meerderheid van de patiënten in beide cohorten sprake van verkleining van de tumor volgens de IRF.

**Figuur 1** SHH4476g Cohort met gemetastaseerd BCC



NB: Tumorgrootte is gebaseerd op de som van de langste afmetingen van de doellaesies. PD = 'progressive disease' = progressieve ziekte, SD = 'stable disease' = stabiele ziekte, PR = 'partial response' = partiële respons. Drie patiënten hadden een beste procentuele verandering in tumorgrootte van 0; deze zijn in de figuur weergegeven met minimale positieve balken. Vier patiënten werden niet in de figuur opgenomen: 3 patiënten met stabiele ziekte werden alleen beoordeeld op niet-doellaesies en 1 patiënt was niet-evalueerbaar.

**Figuur 2** SHH4476g Cohort met lokaal uitgebreid BCC



NB: Tumorgrootte is gebaseerd op som van langste afmetingen van doellaesies. PD = 'progressive disease' = progressieve ziekte, SD = 'stable disease' = stabiele ziekte, R = 'response' = response, \* = complete verdwijning van ulceratie(s). Responsbeoordeling was gebaseerd op een samengesteld eindpunt zoals hierboven gedefinieerd. Bij vier patiënten waren geen laesiemetingen beschikbaar en deze werden niet opgenomen in de grafiek.

#### *Tijd tot maximale verkleining van de tumor*

Bij patiënten die een verkleining van de tumor bereikten was de mediane tijd tot maximale tumorverkleining respectievelijk 5,6 en 5,5 maanden voor lokaal uitgebreid BCC- en gemetastaseerd BCC-patiënten, gebaseerd op de beoordeling door de IRF. Volgens de beoordeling door de onderzoeker was de mediane tijd tot maximale tumorverkleining respectievelijk 6,7 en 5,5 maanden voor lokaal uitgebreid BCC- en gemetastaseerd BCC-patiënten.

#### *Cardiale elektrofysiologie*

Bij een grondige, specifiek op QTc-gerichte studie met 60 gezonde proefpersonen werd geen effect van therapeutische doses Erivedge op het QTc-interval waargenomen.

#### *Post-approval studieresultaten*

Een *post-approval*, open-label, niet-vergelijkend, multicenter, fase-II klinisch onderzoek (MO25616) werd uitgevoerd bij 1232 patiënten met uitgebreid BCC, van wie 1215 patiënten met lokaal uitgebreid BCC (n=1119) of gemetastaseerd BCC (n=96) geëvalueerd konden worden met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid. Lokaal uitgebreid BCC was gedefinieerd als cutane laesies die ongeschikt waren voor chirurgie (inoperabel of waarbij chirurgie zou resulteren in aanzienlijke misvorming) en waarbij radiotherapie had gefaald of gecontra-indiceerd was. Gemetastaseerd BCC was gedefinieerd als histologisch bevestigde uitzaaiingen. Voorafgaand aan studiedeelname werd de diagnose van BCC histologisch bevestigd. Patiënten werden behandeld met een dagelijks orale dosering van 150 mg Erivedge.

De mediane leeftijd van alle patiënten was 72 jaar. De meerderheid van de patiënten waren mannen (57%); 8% had gemetastaseerd BCC terwijl 92% lokaal uitgebreid BCC had. In het gemetastaseerd cohort had de meerderheid van de patiënten eerdere therapie gehad, waaronder chirurgie (91%), radiotherapie (62%) en systemische therapie (16%). In het lokaal uitgebreid BCC-cohort had de meerderheid van de patiënten eerdere therapie gehad, waaronder chirurgie (85%), radiotherapie (28%) en systemische therapie (7%). De mediane duur van de behandeling voor alle patiënten was 8,6 maanden (variërend van 0 tot 44,1).

Onder de patiënten in de qua werkzaamheid evalueerbare populatie met meetbare en histologisch bevestigde ziekte, reageerde respectievelijk 68,5% en 36,9% op de therapie in het lokaal uitgebreid BCC- en gemetastaseerd BCC-cohort, op basis van RECIST v1.1. Van de patiënten met een bevestigde respons (partieel of compleet) was de mediane duur van de respons 23,0 maanden (95% BI: 20,4;26,7) in het lokaal uitgebreid BCC-cohort en 13,9 maanden (95% BI: 9,2; NE) in het gemetastaseerd BCC-cohort. Complete respons werd bereikt bij 4,8% van de patiënten in het gemetastaseerd BCC-cohort en 33,4% in het lokaal uitgebreid BCC-cohort. Partiële respons werd bereikt bij 32,1% van de patiënten in het gemetastaseerd BCC-cohort en 35,1% in het lokaal uitgebreid BCC-cohort.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Erivedge in alle subgroepen van pediatrische patiënten met basaalcelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Erivedge is een zeer permeabele verbinding met een lage wateroplosbaarheid (BCS klasse 2). De gemiddelde (CV %) absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige dosering van Erivedge is 31,8 (14,5) %. Dat absorptie verzadigbaar is, blijkt uit het ontbreken van dosisproportionele toename in blootstelling na een eenmalige dosis van 270 mg en 540 mg Erivedge. Onder klinisch relevante omstandigheden (steady-state) wordt de farmacokinetiek van vismodegib niet beïnvloed door voedsel. Daarom kan Erivedge onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

### Distributie

Het distributievolume van vismodegib is laag, variërend van 16,4 tot 26,6 l. De *in vitro*-binding van vismodegib aan humane plasma-eiwitten is hoog (97%) bij klinisch relevante concentraties. Vismodegib bindt zich aan zowel menselijk serumalbumine als aan alfa-1-zuur-glycoproteïne (AAG). De *in vitro*-binding aan AAG is verzadigbaar bij klinisch relevante concentraties. De *ex vivo*-plasma-eiwitbinding bij humane patiënten is > 99%. Vismodegib-concentraties hangen sterk samen met AAG-spiegels en vertonen parallelle schommelingen in AAG en totaal vismodegib in de tijd en consequent lage concentraties ongebonden vismodegib.

### Biotransformatie

Vismodegib wordt langzaam geëlimineerd door een combinatie van metabolisme en excretie van de oorspronkelijke werkzame stof. Vismodegib is overheersend aanwezig in plasma, met concentraties die meer dan 98% van het totaal aan circulerende concentraties (inclusief bijbehorende metabolieten) vertegenwoordigen. De metabole routes van vismodegib bij mensen omvatten oxidatie, glucuronidatie en een ongebruikelijke splitsing van de pyridine-ring. CYP2C9 lijkt deels bij te dragen aan het metabolisme van vismodegib *in vivo*.

### Eliminatie

Na orale toediening van een radioactief gemerkte dosis wordt vismodegib geabsorbeerd en langzaam geëlimineerd door een combinatie van metabolisme en excretie van de oorspronkelijke werkzame stof, waarvan het merendeel wordt teruggevonden in de feces (82% van de toegediende dosis) en 4,4% van

de toegediende dosis wordt teruggevonden in de urine. Vismodegib en bijbehorende metabole producten worden voornamelijk via de hepatische route geëlimineerd. Na herhaaldelijke eenmaaldaagse dosering lijkt de farmacokinetiek van vismodegib non-lineair te zijn als gevolg van de verzadigbare absorptie en verzadigbare eiwitbinding. Na een enkelvoudige orale dosis heeft vismodegib een terminale halfwaardetijd van ca. 12 dagen. De kennelijke halfwaardetijd van vismodegib bij steady-state wordt geschat op 4 dagen met continue dagelijkse dosering. Er is een 3-voudige accumulatie van totale vismodegib-plasmaconcentraties bij continue dagelijkse dosering.

Vismodegib remt UGT2B7 *in vitro* en het kan niet worden uitgesloten dat remming kan plaatsvinden *in vivo* in de darm.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over ouderen. In klinische studies naar uitgebreid BCC was ongeveer 40% van de patiënten 65 jaar of ouder. Populatie-farmacokinetische analyses duiden erop dat leeftijd geen klinisch significante impact op de steady-state concentratie van vismodegib had.

#### *Geslacht*

Gebaseerd op de populatie-farmacokinetische analyse van gecombineerde gegevens van 121 mannen en 104 vrouwen leek de farmacokinetiek van vismodegib niet te beïnvloed te worden door het geslacht.

#### *Ras*

Er zijn beperkte gegevens van niet-blanke patiënten. Aangezien het aantal niet-blanke proefpersonen slechts bestond uit < 3% van de totale populatie (6 zwart, 219 blank), werd ras niet beoordeeld als co-variant in de populatie-farmacokinetische analyse.

#### *Verminderde nierfunctie*

Excretie van oraal toegediend vismodegib via de nieren is laag. Daarom is het onwaarschijnlijk dat een licht en matig ernstig verminderde nierfunctie klinisch significante effecten heeft op de farmacokinetiek van vismodegib. Gebaseerd op een PK-analyse bij patiënten met licht (BSA-gecorrigeerd CrCl 50 tot 80 mL/min, n=58) en matig ernstig (BSA-gecorrigeerd CrCl 30 tot 50 mL/min, n=16) verminderde nierfunctie had een licht en matig ernstig verminderde nierfunctie geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van vismodegib (zie rubriek 4.2). Zeer beperkte gegevens zijn beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

#### *Verminderde leverfunctie*

De belangrijkste eliminatieroutes van vismodegib betreffen het levermetabolisme en de gal-/darmsecretie. In een klinisch onderzoek bij patiënten met een verminderde leverfunctie (de mate van vermindering werd gebaseerd op de waarden van ASAT en totaal bilirubine van een proefpersoon) na behandeling met verschillende doses vismodegib, werd aangetoond dat het farmacokinetische profiel van vismodegib bij patiënten met een licht (NCI-ODWG criterium, n=8), matig ernstig (NCI-ODWG criterium, n=6) en ernstig (NCI-ODWG criterium, n=3) verminderde leverfunctie vergelijkbaar was met dat van proefpersonen met een normale leverfunctie (n=9) (zie rubriek 4.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar over pediatriese patiënten.



### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van Erivedge werd beoordeeld bij muizen, ratten en honden.

#### Toxiciteit bij herhaalde dosering

Over het algemeen werd de verdraagbaarheid van Erivedge, in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden, beperkt door specifieke toxiciteitsverschijnselen, waaronder verminderde toename van het lichaamsgewicht en verminderde voedselconsumptie. Verdere bevindingen bij klinisch relevante blootstellingen omvatten fecale veranderingen; skeletspiertrekkingen of tremor; alopecia; zwellingen, folliculaire hyperkeratose, en ontsteking in pootzolen; en verhoogde LDL- en HDL-cholesterol. Bij sommige honden werden bij klinisch relevante blootstellingen verminderde hematocrietwaarden of aantallen bloedplaatjes waargenomen; er waren echter geen aanwijzingen voor een primair effect op het beenmerg bij de getroffen dieren.

#### Carcinogeniteit

Carcinogeniteitsonderzoeken zijn uitgevoerd bij muizen en ratten. Alleen bij ratten werd potentiële carcinogeniteit vastgesteld en dit bleef beperkt tot benigne tumoren van de haarfollikel, waaronder pilomatrixoom en keratoacanthoom, bij respectievelijk een  $\geq 0,1$ -voudige en  $\geq 0,6$ -voudige steady-state AUC<sub>0-24uur</sub> van de aanbevolen humane dosis. Er werden geen maligne tumoren gezien bij beide geteste diersoorten. Bij klinische onderzoeken met Erivedge zijn geen benigne tumoren van de haarfollikel gemeld en de relevantie van deze bevinding voor mensen is niet duidelijk.

#### Mutageniteit

Er waren geen aanwijzingen voor genotoxiciteit bij *in vitro*-tests ('reverse' bacteriële mutagenese [Ames] en chromosoomafwijkingstests in menselijke lymfocyten) of bij de *in vivo*-micronucleus-test bij beenmerg van ratten.

#### Vruchtbaarheid

Er werd in het 26 weken durende specifieke vruchtbaarheidsonderzoek met vismodegib bij ratten een significante toename in absoluut gewicht van zaadblaasjes en een afgenomen absoluut gewicht van de prostaat waargenomen. Daarnaast was de ratio tussen orgaangewicht en uiteindelijk lichaamsgewicht voor de epididymis, cauda epididymis, testes en zaadblaasjes significant toegenomen. In hetzelfde onderzoek werden er geen histopathologische effecten op mannelijke voortplantingsorganen en geen effecten op mannelijke vruchtbaarheidseindpunten, waaronder het percentage beweeglijk sperma, waargenomen bij 100 mg/kg/dag aan het eind van de dosering of herstelfase (komt overeen met 1,3 keer de steady-state AUC<sub>0-24uur</sub> van de aanbevolen dosis bij de mens). Daarnaast werd in de algemene toxiciteitsonderzoeken met vismodegib tot week 26 bij seksueel rijpe ratten en honden geen effect waargenomen op de mannelijke voortplantingsorganen. Voor het verhoogd aantal degenererende kiemcellen en hypospermie dat werd waargenomen bij seksueel onrijpe honden bij  $\geq 50$  mg/kg/dag kon de relatie met vismodegib niet worden bepaald in het 4 weken durende algemene toxiciteitsonderzoek.

Er werd in het 26 weken durende specifieke vruchtbaarheidsonderzoek met vismodegib bij ratten een vismodegib-gerelateerd effect op de vrouwelijke vruchtbaarheidsorganen waargenomen bij 100 mg/kg/dag direct na stoppen van de behandeling. Dit betrof onder andere een verlaagd aantal innestelingen, een verhoogd percentage verlies van pre-implantaten en een verlaagd aantal levensvatbare embryo's bij moederdieren. Vergelijkbare resultaten werden niet waargenomen na een herstelperiode van 16 weken. Er werden geen gecorrleerde histopathologische veranderingen waargenomen. De blootstelling bij vrouwelijke ratten bij 100 mg/kg/dag komt overeen met 1,2 keer de steady-state AUC<sub>0-24uur</sub> van de aanbevolen dosis bij de mens. Daarnaast werd in het 26weken durende algemene toxiciteitsonderzoek een verlaagd aantal corpora lutea waargenomen bij 100 mg/kg/dag; dit effect was aan het eind van een herstelperiode van 8 weken niet omgekeerd.

### Teratogeniciteit

Bij een studie naar de embryo-foetale ontwikkeling waarbij drachtige ratten tijdens de organogenese dagelijks vismodegib toegediend kregen, passeerde vismodegib de placenta en was zwaar toxisch voor de conceptus. Bij foetussen van moederdieren werden misvormingen waargenomen, waaronder craniofaciale anomalieën, open perineum en ontbrekende en/of samengevoegde vingers/tenen, bij een dosis die overeenkwam met 20% van de typische steady-state blootstelling bij patiënten, en bij hogere doses werd een incidentie van 100% embryoletaliteit waargenomen.

### Postnatale ontwikkeling

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om te beoordelen of vismodegib mogelijk de postnatale ontwikkeling aantast. Irreversibele defecten in groeiende tanden en voortijdige sluiting van de femorale epifysaire plaat, waargenomen bij toxiciteitsstudies met ratten bij klinisch relevante blootstellingen, vormen echter risico's voor de postnatale ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Natriumlaurylsulfaat  
Povidon (K29/32)  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Talk  
Magnesiumstearaat

#### Capsuleomhulsel

Zwart ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Gelatine

#### Drukinkt

Schellakglazuur  
Zwart ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

HDPE-fles met een kindveilige sluiting met daarin 28 harde capsules. Elke verpakking bevat 1 fles. Het materiaal van de dop is polypropyleen. In de binnenkant van de dop zit een kartonnen schijfje met een waslaag en aluminiumfolie.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Ongebruikte capsules moeten aan het einde van de behandeling onmiddellijk worden afgevoerd door de patiënt in overeenstemming met de lokale voorschriften (indien van toepassing, bijvoorbeeld door de capsules terug te brengen naar de apotheker of arts).

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/13/848/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2013

Datum van laatste verlenging: 26 mei 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11 november 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).