

**Эриведж
(Висмодегиб)**

—

Erivedge

Метастатическая или местно-распространенная базальноклеточная карцинома у взрослых:

- при рецидиве после хирургического лечения;
- при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

**Владелец регистрационного
удостоверения:**

F.Hoffmann-La Roche, Ltd. (Швейцария)

Произведено:

PATHEON Inc. (Канада)

Контакты для обращений:

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария) **Код**
АТХ: L01XX43 (Vismodegib) **Активное**
вещество: висмодегиб (vismodegib) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Лекарственная форма

• Эриведж™	Капсулы рег. №: ЛП-002252 от 26.09.13 — Действующее Дата перерегистрации: 17.07.17
------------	---

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Эриведж™

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, крышечка — серого цвета, непрозрачная, с надписью «VISMO» черного цвета, корпус — светло-розового цвета, непрозрачный, с надписью «150mg» черного цвета; содержимое капсул — мелкий порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
висмодегиб	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 87.3 мг, лактозы моногидрат — 71.5 мг, натрия лаурилсульфат — 7 мг, повидон K29/32 — 10.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия — 17.5 мг, тальк — 3.5 мг, магния стеарат — 1.7 мг.

Состав оболочки капсул: (корпус — краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин; крышечка — краситель железа оксид черный (E172), титана диоксид (E171), желатин) — 71-81 мг.

Состав чернил: шеллак, краситель железа оксид черный (E172).

28 шт. — флаконы полиэтиленовые (1) — пачки картонные.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство

Фармакологическое действие

Противоопухолевое средство. Висмодегиб — это низкомолекулярный пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog через белок SMO (Smoothed transmembrane protein, трансмембранный белок Smoothed) приводит к активации и внутриядерной локализации факторов транскрипции GLI (glioma-associated oncogene, онкоген, ассоциированный с глиомой) и индукции генов-мишеней сигнального пути Hedgehog. Многие из этих генов вовлечены в пролиферацию, выживание и дифференцировку клеток. Висмодегиб связывается с трансмембранным белком SMO и препятствует передаче сигнала по пути Hedgehog.

Фармакокинетика

Всасывание

Висмодегиб — это вещество с высокой проницаемостью и низкой растворимостью в воде (класс 2 по системе биофармацевтической классификации (BCS)). Абсолютная биодоступность висмодегиба после приема одной дозы составляет 31.8% (коэффициент вариации 14.5%). Процесс абсорбции насыщаем, о чем свидетельствует отсутствие пропорционального дозе увеличения экспозиции препарата после однократного приема висмодегиба в дозе 270 мг и в дозе 540 мг. В клинически значимых условиях (равновесное состояние) фармакокинетические параметры висмодегиба не изменяются под воздействием пищи. Таким образом, висмодегиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

V_d висмодегиба — от 16.4 до 26.6 л. В клинически значимых концентрациях связывание висмодегиба с белками плазмы крови человека *in vitro* высокое — 97%. Висмодегиб связывается как с альбумином плазмы, так и с альфа1-кислым гликопротеином. Процесс связывания с альфа1-кислым гликопротеином *in vitro* насыщаем в клинически значимых концентрациях. Связывание с белками плазмы у пациентов *ex vivo* составляет >99%. Концентрация висмодегиба в значительной степени коррелирует с концентрацией альфа1-кислого гликопротеина в плазме: изменения концентрации альфа1-кислого гликопротеина и общего количества висмодегиба в плазме происходят параллельно, а концентрация несвязанного висмодегиба в плазме неизменно низка.

Метаболизм

Висмодегиб медленно выводится путем биотрансформации, а также экскреции неизмененного препарата.

В плазме висмодегиб преобладает в неизмененном виде, его концентрация составляет более 98% от всех циркулирующих компонентов (висмодегиб в неизмененном виде и его метаболиты).

Пути метаболизма висмодегиба в организме человека включают окисление, глюкуронизацию и в незначительной степени расщепление пиридинового кольца. Два наиболее распространенных метаболита окислительного процесса, обнаруживаемых в каловых массах, образуются *in vitro* с участием рекомбинантных изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5.

Выведение

После перорального приема в однократной дозе висмодегиба наблюдается следующий фармакокинетический профиль: концентрация висмодегиба в плазме крови поддерживается на постоянном уровне, а рассчитанный конечный $T_{1/2}$ составляет 12 сут.

При продолжительном приеме висмодегиба 1 раз/сут его фармакокинетика, по-видимому, нелинейна. При приеме в однократной дозе C_{ss} достигаются у пациентов быстрее (обычно в течение примерно 7 дней непрерывного ежедневного приема препарата), чем теоретически ожидается, учитывая $T_{1/2}$. При этом кумуляция препарата оказывается ниже ожидаемой. Подсчитано, что при непрерывном ежедневном приеме $T_{1/2}$ висмодегиба в равновесном состоянии составляет 4 дня.

После перорального приема препарата с радиоактивной меткой висмодегиб абсорбируется и медленно выводится как путем биотрансформации, так и в неизмененном виде, при этом 82% введенной дозы определяется в кале и 4.4% — в моче. Висмодегиб и связанные продукты метаболизма выводятся главным образом с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данные по фармакокинетике у детей и подростков отсутствуют.

Имеются ограниченные данные о фармакокинетике у пациентов пожилого возраста. Данные популяционного анализа фармакокинетических параметров позволяют предположить, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на C_{ss} висмодегиба.

Препарат выводится почками в незначительных количествах. На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров установлено, что функция почек (КК) не влияет на фармакокинетику висмодегиба. В связи с

этим не ожидается влияния на экспозицию висмодегиба нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести. Данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек недостаточно.

На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров установлено, что функция печени (активность АЛТ, АСТ, концентрация общего белка или общего билирубина) не влияет на фармакокинетику висмодегиба. Согласно ограниченным данным у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести экспозиция висмодегиба не повышается.

На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров установлено, что пол не влияет на фармакокинетику висмодегиба.

Данные по фармакокинетики у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, ограничены.

Показания препарата Эриведж™

Метастатическая или местно-распространенная базальноклеточная карцинома у взрослых:

- при рецидиве после хирургического лечения;
- при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

Режим дозирования

Эриведж назначается и применяется только под наблюдением специалиста, обладающего достаточным опытом и знаниями в области лечения данной нозологии.

Принимают внутрь по 150 мг 1 раз/сут, вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой. Вскрывать капсулу нельзя.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности терапию препаратом Эриведж следует

прекратить.

Если прием препарата Эриведж был пропущен, то следует возобновить его прием в обычное время; не следует принимать пропущенную дозу или ее увеличивать.

Дозирование в особых случаях

У пациентов пожилого возраста ≥ 65 лет коррекция дозы не требуется.

Безопасность и эффективность препарата Эриведж **у детей и подростков** не установлена. Пациентам детского возраста и подросткам не следует принимать препарат.

Препарат выводится почками в незначительных количествах. Безопасность и эффективность препарата Эриведж у **пациентов с нарушением функции почек не изучалась**. По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию висмодегиба. Данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек недостаточно.

Безопасность и эффективность препарата Эриведж для **пациентов с нарушением функции печени** не изучалась. Согласно ограниченным данным у пациентов с нарушением функции печени экспозиция висмодегиба не повышается, однако в отношении пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени требуется тщательное наблюдение на предмет возникновения побочных реакций.

Побочное действие

Наиболее часто ($\geq 30\%$): мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость и тошнота.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0.1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), очень редко ($< 0.01\%$).

В целом у пациентов с метастатической и местно-распространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался.

Со стороны обмена веществ: очень часто — снижение аппетита; часто — дегидратация.

Со стороны нервной системы: очень часто — дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия; часто — гипогевзия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, диарея, запор, рвота; часто — боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто — алопеция; часто — выпадение бровей и ресниц, нарушение роста волос, сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто — мышечные спазмы; часто — артралгия, костно-мышечная боль, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, миалгия, боль в боку.

Со стороны репродуктивной системы: очень часто — аменорея (наблюдалась у 3 из 10 пациенток, находящихся в пременопаузном периоде).

Лабораторные и инструментальные данные: часто — гипокалиемия, гипонатриемия и азотемия (3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI-CTCAE) версия 3.0), повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Прочие: очень часто — повышенная утомляемость, снижение массы тела; часто — слабость, боли.

Противопоказания к применению

- повышенная чувствительность к висмодегибу и другим компонентам препарата;
- тяжелое нарушение функции почек (КК <30 мл/мин);
- одновременное применение с препаратами, содержащими звербой продырявленный;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью: нарушения функции печени от средней степени тяжести до тяжелых форм (сумма баллов ≥ 7 по шкале Чайлд-Пью); пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат Эриведж противопоказан при беременности, т.к. обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Препарат Эриведж при приеме беременными женщинами может вызывать гибель эмбриона или плода, а также тяжелые врожденные пороки развития.

Доклинические исследования показали, что ингибиторы сигнального пути Hedgehog, такие как висмодегиб, являются эмбриотоксичными и/или тератогенными у различных видов животных и могут вызывать тяжелые пороки развития, в т.ч. кранио-фасциальные аномалии, дефекты срединных структур, дефекты конечностей; доклинические данные свидетельствуют о наличии потенциального риска задержки роста и деформации зубов у новорожденных и детей.

Женщины репродуктивного возраста в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

Пациенты мужского пола. Висмодегиб проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод, пациенты мужского пола (даже после вазэктомии) должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством) при половом акте в период терапии препаратом Эриведж и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата.

Рекомендуемые высокоэффективные методы контрацепции (с учетом медицинской целесообразности): комбинированные гормональные контрацептивы; подкожные гормональные импланты; гормональные

пластыри; гормональные контрацептивы (левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, депо-медروксипрогестерона ацетат); трубная стерилизация, вазэктомия; внутриматочная спираль (ВМС).

Рекомендуемые методы барьерной контрацепции: презерватив (по возможности со спермицидным средством); диафрагма (по возможности со спермицидным средством).

Эриведж противопоказан в период грудного вскармливания, т.к. способен вызывать серьезные пороки развития у детей. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Грудное вскармливание противопоказано и в течение 24 месяцев после последнего приема препарата Эриведж.

Специальные исследования по изучению возможного негативного влияния препарата Эриведж на фертильность не проводились. Однако данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что фертильность у самок и самцов может быть необратимо нарушена в результате терапии препаратом Эриведж. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста в клинических исследованиях наблюдалась аменорея.

Вследствие возможности развития необратимой потери фертильности в результате лечения висмодегибом, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы и яйцеклеток до начала лечения препаратом Эриведж.

Согласно разработанной компанией Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд. **Программе по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж** женщина, обладающая репродуктивным потенциалом, определяется как половозрелая женщина при следующих условиях:

- возраст до 50 лет;
- наличие менструаций в предыдущие 12 последовательных месяцев;
- отсутствие гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или отсутствие медицински подтвержденного стойкого синдрома преждевременного истощения яичников;
- отсутствие ХУ генотипа, синдрома Тернера или агенезии матки;
- отсутствие менструаций вследствие проведения противоопухолевой

терапии.

Рекомендации для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом

Препарат Эриведж противопоказан пациенткам, которые не способны выполнять рекомендации Программы по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж. Женщина, обладающая репродуктивным потенциалом:

- должна понимать, что существует риск тератогенного воздействия препарата Эриведж на еще не родившегося ребенка;
- не должна принимать препарат Эриведж при существующей или планируемой беременности;
- должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность, проведенного под руководством медицинского специалиста в пределах 7 дней до начала терапии препаратом Эриведж и ежемесячно в течение терапии;
- должна избегать беременности во время терапии препаратом Эриведж и в течение 24 месяцев после приема последней дозы;
- должна быть способна следовать рекомендациям по использованию эффективных методов контрацепции;
- должна использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции во время терапии препаратом Эриведж при сохранении половой жизни;
- должна сообщить врачу, если нижеперечисленное произойдет в период терапии или в течение 24 месяцев после приема последней дозы препарата Эриведж:
- если наступила беременность или если есть подозрение на наступление беременности;
- если отсутствует ожидаемая менструация;
- если имел место половой контакт без применения контрацепции, что может привести к беременности;
- если пациентка нуждается в изменении контрацепции;
- должна отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Эриведж и в течение 24 месяцев после приема последней дозы.

Рекомендации для мужчин

Висмодегиб проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба па плод пациент мужского пола:

- должен понимать, что существует риск тератогенного воздействия препарата Эриведж на еще не родившегося ребенка при незащищенном половом контакте с беременной женщиной;
- должен всегда использовать рекомендуемые методы контрацепции;
- должен сообщить врачу в случае наступления беременности у его партнерши во время его терапии препаратом Эриведж или в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Рекомендации для медицинских специалистов

Специалист должен обучить пациентов, чтобы они понимали все вышеперечисленные положения Программы по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж.

Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

Мужчины должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством), даже после вазэктомии, при половом контакте во время терапии препаратом Эриведж и в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Тест на беременность

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, в пределах 7 дней до начала терапии и ежемесячно во время проведения терапии должны проводить тест на беременность. Тест на беременность должен обладать чувствительностью как минимум 50 мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского специалиста. При возникновении аменореи во время приема препарата Эриведж пациентки должны продолжать проводить тест на беременность.

Ограничения в назначении и отпуске препарата женщинам, обладающим репродуктивным потенциалом

Первичное назначение и отпуск препарата Эриведж должны проходить в течение 7 дней после отрицательного результата на беременность. Рецепт на препарат Эриведж может быть выписан только на 28 дней лечения, продолжение терапии требует нового назначения препарата врачом.

Применение при нарушениях функции печени

Безопасность и эффективность препарата Эриведж для пациентов с нарушением функции печени не изучалась. Согласно ограниченным данным у пациентов с нарушением функции печени экспозиция висмодегиба не повышается, однако в отношении пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени требуется тщательное наблюдение на предмет возникновения нежелательных реакций.

Применение при нарушениях функции почек

Препарат выводится почками в незначительных количествах. Безопасность и эффективность препарата Эриведж для пациентов с нарушением функции почек не изучалась. По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию висмодегиба. Имеется недостаточный объем данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек.

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Эриведж у детей и подростков не установлена. Пациентам детского возраста и подросткам не следует принимать препарат Эриведж .

Применение у пожилых пациентов

Коррекции дозы у пациентов в возрасте >65 лет не требуется.

Особые указания

Пациентам не следует сдавать кровь или ее компоненты в период лечения и в течение 24 месяцев после последнего приема препарата Эриведж.

Донорство спермы запрещено в период лечения и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата Эриведж.

Эриведж в терапевтической дозе не влияет на QT_c.

Поскольку в капсулах препарата Эриведж содержится вспомогательное вещество лактоза, пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует принимать препарат с осторожностью.

Препарат содержит менее чем 1 ммоль (23 мг) натрия в расчете на одну дозу, т.е. может быть отнесен к препаратам, не содержащим натрий.

Утилизация неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с местными требованиями.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Прием препарата не влияет на способность к управлению транспортными средствами и другим потенциально опасными видами деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций с учетом профиля побочных эффектов.

Передозировка

При применении препарата Эриведж в дозе, в 3.6 раза превышающей рекомендованную суточную дозу (150 мг), не наблюдалось повышения концентрации препарата в плазме или усиления токсичности.

Лекарственное взаимодействие

Влияние лекарственных препаратов на висмодегиб

Препараты, которые изменяют кислотность (pH) в верхних отделах ЖКТ (например, ингибиторы протонного насоса, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов или антациды), могут изменять растворимость висмодегиба и снижать его биодоступность. Однако специальные клинические исследования для изучения эффекта препаратов, изменяющих pH в желудке, на системную экспозицию висмодегиба не проводились. Маловероятно, что увеличение дозы висмодегиба при одновременном приеме с такими препаратами компенсирует снижение его экспозиции. При одновременном применении висмодегиба с ингибиторами протонного насоса, блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов или антацидами системная экспозиция висмодегиба может снижаться; влияние на эффективность висмодегиба неизвестно. Подобный эффект может также наблюдаться у пациентов с ахлоргидрией.

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что висмодегиб является субстратом эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (Р-gp) и изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Системная экспозиция и частота побочных реакций висмодегиба могут увеличиваться при его одновременном применении с препаратами, способными ингибировать Р-gp (например, кларитромицин, эритромицин, азитромицин, верапамил, циклоспорин), изоферменты CYP2C9 (амиодарон, флуконазол) и CYP3A4 (боцепревир, кониваптан, индинавир, интраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол). Экспозиция висмодегиба может уменьшаться при его одновременном применении с индукторами CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты, содержащие зверобой продырявленный); влияние на эффективность висмодегиба неизвестно.

Влияние висмодегиба на другие лекарственные препараты

Системная экспозиция росиглитазона (субстрат изофермента CYP2C8) или пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и норэтистерон) не изменяется при применении совместно с висмодегибом у онкологических пациентов.

Согласно исследованиям *in vitro* висмодегиб потенциально способен ингибировать BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы).

Условия хранения препарата Эриведж™

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности препарата Эриведж™

Срок годности — 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.