

№ исх: 603 от: 02.10.2017
УТВЕРЖДЕНА
приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 14 ноября 2017 г.
№ N011820

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Эриведж

- ▼ Данный лекарственный препарат является объектом дополнительного мониторинга, позволяющего обеспечить быстрое получение новой информации по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название

Эриведж

Международное непатентованное название

Висмодегиб

Лекарственная форма

Капсулы 150 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество - висмодегиб 150 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая РН101, лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, повидон К29/32, натрия крахмала гликолят, тальк, магния стеарат

капсула: железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172) титана диоксид (E171), желатин, чернила печатные

Описание

Твердые желатиновые капсулы, размер №1, с непрозрачной крышечкой серого цвета с надписью «VISMO» черного цвета и непрозрачным корпусом телесного цвета с надписью «150 mg» черного цвета

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые и иммуномодулирующие препараты. Противоопухолевые препараты. Другие противоопухолевые препараты. Прочие противоопухолевые препараты. Висмодегиб.

Код АТХ L01XX43

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

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 под воздействием пищи не изменяются. Таким образом, висмодегиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Объем распределения висмодегиба низкий, колеблется от 16.4 до 26.6 л. Висмодегиб в клинически значимых концентрациях *in vitro* обладает высокой степенью связи с белками плазмы крови человека (97 %). Висмодегиб связывается как с альбумином плазмы, так и с альфа1-кислым гликопротеином (AAG). Процесс связывания с альфа1-кислым гликопротеином *in vitro* насыщаем в клинически значимых концентрациях. Связывание с белками плазмы 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 в неизменном виде. В плазме висмодегиб преобладает в неизменном виде, его концентрация составляет более 98 % от всех циркулирующих компонентов (висмодегиб в неизменном виде и его метаболиты). Пути метаболизма висмодегиба в организме человека включают окисление, глюкуронизацию и в незначительной степени расщепление пиридинового кольца. Изофермент CYP2C9 частично способствует метаболизму висмодегиба *in vivo*.

Выведение

Висмодегиб абсорбируется и медленно выводится как путем биотрансформации, так и в неизменном виде, при этом 82 % введенной дозы определяется в кале и 4.4 % - в моче. Висмодегиб и связанные продукты

метаболизма выводятся главным образом с желчью.

При продолжительном приеме висмодегиба один раз в день его фармакокинетика, по-видимому, нелинейна ввиду насыщаемой абсорбции и связывания с белками. Конечный период полувыведения висмодегиба после приема одной пероральной дозы составляет около 12 дней.

При непрерывном ежедневном приеме период полувыведения висмодегиба в равновесном состоянии составляет 4 дня. При этом кумуляция концентрации висмодегиба в плазме утраивается.

Висмодегиб ингибирует UGT2B7 *in vitro*, и поэтому нельзя исключать ингибирование UGT2B7 в кишечнике *in vivo*.

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

Пациенты пожилого возраста

Возраст не оказывает клинически значимого влияния на равновесную концентрацию висмодегиба.

Пол

Фармакокинетика висмодегиба не зависит от пола пациента.

Раса

Данные о фармакокинетике у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

После приема внутрь препарат выводится почками в незначительных количествах. Следовательно, маловероятно, что нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику висмодегиба. Нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести клинически значимого влияния на фармакокинетику висмодегиба не оказывает. Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек очень ограничены.

Пациенты с нарушением функции печени

Основные пути выведения висмодегиба включают печеночный метаболизм и билиарную/кишечную секрецию. Нарушение функции печени (от легкой до тяжелой степени тяжести) клинически значимого влияния на фармакокинетику висмодегиба не оказывает.

Пациенты детского возраста и подростки

Данные о фармакокинетике у детей и подростков ограничены.

Фармакодинамика

Висмодегиб – низкомолекулярный пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog. Активация 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, ингибирует его и препятствует передаче сигнала по пути Hedgehog.

Показания к применению

- метастатическая базальноклеточная карцинома с симптоматическим течением
- местнораспространенная базальноклеточная карцинома при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии

Способ применения и дозы

Препарат Эриведж должен назначаться и применяться только под наблюдением специалиста, обладающего достаточным опытом и знаниями в области лечения данной нозологии.

Стандартный режим дозирования

Внутри по одной капсуле 150 мг, один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглотить целиком, запивая водой.

Вскрывать капсулу нельзя!

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

Пропущенные дозы

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

Продолжительность лечения

Лечение препаратом Эриведж продолжают до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. В зависимости от переносимости препарата отдельными пациентами допускаются перерывы в лечении продолжительностью до 4 недель. Необходимо регулярно проводить оценку целесообразности продолжения лечения; оптимальная продолжительность терапии у отдельных пациентов может различаться.

Дозирование в особых случаях

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Данные в отношении пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничены. Лечение таких пациентов должно тщательным образом контролироваться на предмет развития нежелательных явлений.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Степень тяжести нарушения функции печени определяется на основании критериев печеночной недостаточности, разработанных рабочей группой по изучению дисфункции органов Национального института онкологии (NCI-ODWG) (см. также раздел «*Фармакологические свойства*»):

- легкая степень: общий билирубин (ОБ) \leq верхней границы нормы (ВГН),

АСТ > ВГН или ВГН < ОБ ≤ 1.5 x ВГН, любой уровень АСТ

– средняя степень: 1.5 x ВГН < ОБ < 3 x ВГН, любой уровень АСТ

– тяжелая степень: 3 x ВГН < ОБ < 10 x ВГН, любой уровень АСТ

Пациенты детского возраста и подростки

Безопасность и эффективность препарата Эриведж у детей и подростков не установлена. Препарат не следует использовать для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Побочные действия

Общая информация о профиле безопасности

К наиболее распространенным нежелательным явлениям (НЯ), имевшим место у ≥ 30 % пациентов, относились мышечные спазмы (74.6 %), алопеция (65.9 %), дисгевзия (58.7 %), снижение массы тела (50.0 %), утомляемость (47.1 %), тошнота (34.8 %) и диарея (33.3 %).

Табличный перечень нежелательных явлений

В Таблице 1 НЯ представлены в разрезе системно-органных классов (СОК) и абсолютной частоты регистрации. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным). В рамках каждой категории частоты НЯ представлены в порядке снижения степени их тяжести.

Таблица 1. Нежелательные явления, зарегистрированные у пациентов, получавших Эриведж в клинических исследованиях

Системно-органный класс (MedDRA)	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение аппетита	Дегидратация	
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия, агевзия	Гипогевзия	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, диарея, запор, рвота, диспепсия	Боль в верхней части живота, боль в животе	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровней печеночных ферментов	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, зуд, сыпь	Выпадение бровей и ресниц, нарушение роста волос	

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы, артралгия, боль в конечностях	Боль в спине, костно-мышечная боль в груди, миалгия, боль в боку, костно-мышечная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови	Преждевременное срастание эпифизов
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Аменорея		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Снижение массы тела, утомляемость, боль	Астения	

Противопоказания

- повышенная чувствительность к висмодегибу или любому из вспомогательных веществ
- беременность и период лактации
- препарат противопоказан женщинам детородного возраста, которые не способны выполнять рекомендации по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж
- одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)
- детский возраст до 18 лет
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция

Лекарственные взаимодействия

Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на висмодегиб

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и препаратами, повышающими рН, не ожидаются. Доказано снижение концентрации несвязанного висмодегиба на 33 % через 7 дней его совместного применения с рабепразолом в дозе 20 мг (ингибитор протонного насоса), который вводился за 2 часа до каждой дозы висмодегиба. Данное взаимодействие не рассматривается в качестве клинически значимого.

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и ингибиторами CYP450 не ожидаются. Доказано увеличение концентрации несвязанного висмодегиба на 57 % через 7 дней его совместного применения с флуконазолом (умеренный ингибитор изофермента CYP2C9), назначаемым в дозе 400 мг ежедневно, однако данное взаимодействие не рассматривается в качестве клинически значимого. Итраконазол (мощный ингибитор изофермента CYP3A4), вводимый в дозе 200 мг один раз в сутки, не влиял на AUC_{0-24ч} висмодегиба у здоровых добровольцев после совместного применения в течение 7 дней.

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между

висмодегибом и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-рр) не ожидаются. Фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и итраконазолом (мощным ингибитором Р-рр) отсутствует.

При приеме висмодегиба совместно с индукторами СYP (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты, содержащие зверобой продырявленный), концентрации висмодегиба в плазме могут снижаться.

Влияние висмодегиба на сопутствующие лекарственные препараты

Пероральные стероидные контрацептивы

Результаты исследования лекарственного взаимодействия у пациентов с онкологическими заболеваниями показали, что совместное применение висмодегиба не влияло на системную экспозицию этинилэстрадиола и норэтиндрона. Нельзя исключать, что в случае более длительного применения висмодегиб может являться индуктором ферментов, участвующих в метаболизме стероидных контрацептивов. Такая индукция может приводить к снижению концентраций стероидов и уменьшению их эффективности.

Влияние на некоторые ферменты и транспортные белки

Висмодегиб может выступать в качестве ингибитора белка устойчивости рака молочной железы (BCRP). Данные по взаимодействию *in vivo* отсутствуют. Нельзя исключать, что висмодегиб может повышать концентрации препаратов, переносимых данным белком, включая такие препараты, как розувастатин, топотекан и сульфасалазин. К совместному применению этих препаратов и висмодегиба следует подходить с осторожностью; при необходимости, следует откорректировать дозу.

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и субстратами изоферментов СYP450 не ожидаются. *In vitro*, СYP2С8 являлся наиболее чувствительной изоформой СYP с точки зрения ингибирования висмодегибом. Совместное применение висмодегиба не влияет на системную экспозицию росиглитазона (субстрат изофермента СYP2С8). Таким образом, вероятность ингибирования изоферментов СYP висмодегибом *in vivo* можно исключить.

In vitro, висмодегиб является ингибитором OATP1B1. Нельзя исключить, что висмодегиб способен повышать концентрации субстратов OATP1B1, таких как бозентан, эзетимиб, глибенкламид, репаглинид, валсартан и статины. В частности, особое внимание следует уделять совместному использованию висмодегиба и статинов.

Особые указания

Гибель эмбриона или плода или тяжелые врожденные пороки

Прием препарата Эриведж беременными женщинами может вызывать гибель эмбриона или плода, а также тяжелые врожденные пороки развития. Было установлено, что ингибиторы сигнального пути Hedgehog, включая висмодегиб, оказывают эмбриотоксическое и/или тератогенное действие у животных различных видов и могут вызывать тяжелые врожденные пороки, в том числе черепно-лицевые аномалии, дефекты срединных структур и конечностей. Препарат нельзя использовать во время беременности.

Критерии для женщин с репродуктивным потенциалом

Женщина, обладающая репродуктивным потенциалом, определяется как половозрелая женщина с:

- наличием менструаций в предыдущие 12 последовательных месяцев,
- отсутствием гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или отсутствием подтвержденного стойкого синдрома преждевременного истощения яичников,
- отсутствием ХУ генотипа, синдрома Тернера или агенезии матки,
- отсутствием менструаций вследствие проведения противоопухолевой терапии, включая терапию препаратом Эриведж.

Рекомендации

Для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом

Препарат Эриведж противопоказан пациенткам, которые не способны выполнять рекомендации по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж.

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом:

- должна осознавать риск тератогенного воздействия препарата Эриведж на еще не родившегося ребенка,
- не должна принимать препарат Эриведж, если она беременна или планирует беременность,
- должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность, проведенного под руководством медицинского работника в пределах 7 дней до начала терапии препаратом Эриведж,
- должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность ежемесячно в течение терапии, даже если у нее прекратились менструации,
- 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,
 - если пациентка нуждается в изменении метода контрацепции,
- должна отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Эриведж и в течение 24 месяцев после приема последней дозы.

Для мужчин

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

- должен осознавать 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.

Для медицинских работников

Медицинский работник должен довести до сведения пациентов необходимость вышеперечисленных мер по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж.

Контрацепция

Женщины с репродуктивным потенциалом

Женщины с репродуктивным потенциалом в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

Мужчины

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

Тест на наличие беременности

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, в пределах 7 дней до начала терапии и ежемесячно во время проведения терапии должны проводить тест на наличие беременности. Тест на наличие беременности должен обладать чувствительностью как минимум 25 мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского работника. При возникновении аменореи во время приема препарата Эриведж пациентки должны продолжать проводить тест на наличие беременности до окончания терапии.

Ограничения в назначении и отпуске препарата женщинам, обладающим репродуктивным потенциалом

Первый прием препарата Эриведж должен произойти течение 7 дней после получения отрицательного результата теста на наличие беременности (день проведения теста на беременность = день 1). Продолжение терапии через 28 дней лечения требует обязательного предварительного проведения нового теста на наличие беременности.

Влияние на постнатальное развитие

У пациентов, принимавших Эриведж, наблюдались случаи преждевременного срастания эпифизов. Учитывая длительный период полувыведения препарата, срастание эпифизов может начаться или прогрессировать после прекращения терапии препаратом. Имеется потенциальный риск задержки роста (закрытие

эпифизарной пластинки) и тяжелых необратимых изменений роста зубов у новорожденных и детей (дегенерация/некроз одонтобластов, образование заполненных жидкостью кист в пульпе зубов, окостенение корневого канала, кровотечения).

Донорство крови

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

Донорство спермы

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

Взаимодействия

Следует избегать совместного применения висмодегиба и мощных индукторов СУР (рифампицин, карбамазепин, фенитоин), так как в этом случае нельзя исключить риск уменьшения концентраций висмодегиба в плазме и, как следствие, снижения его эффективности.

Плоскоклеточный рак кожи (ПРК)

Пациенты с распространенной базальноклеточной карциномой (БКК) подвержены повышенному риску развития ПРК. У пациентов с распространенной БКК, получавших препарат Эриведж, были зарегистрированы случаи развития ПРК. Связь терапии висмодегибом с развитием ПРК не была установлена. Следует тщательно наблюдать за пациентами во время терапии, а лечение ПРК должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями.

Дополнительные меры предосторожности

Пациентам необходимо сообщить о запрете передавать препарат другим лицам. По окончании лечения все неиспользованные капсулы подлежат утилизации в соответствии с локальными требованиями.

Вспомогательные вещества

Капсулы Эриведж содержат моногидрат лактозы. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны использовать данный препарат.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, т. е. фактически свободен от натрия.

Передозировка

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

Форма выпуска и упаковка

По 28 капсул помещают в полиэтиленовые флаконы высокой плотности (HDPE) белого цвета с термозапечатываемой наружной пленкой и завинчивающейся крышкой с защитой от вскрытия детьми.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на

государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

4 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить флакон плотно закрытым для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Патеон Инк., Миссиссауга, Канада

Patheon Inc, 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, ул. Луганского, 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com