

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erivedge 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg висмодегиб (vismodegib).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 71,5 mg лактоза монохидрат на капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Розово непрозрачно тяло с означение “150 mg” и сиво непрозрачно капаче с означение “VISMO” с черно мастило. Размерът на капсулата е „Размер 1” (големина 19,0 x 6,6 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Erivedge е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- симптоматичен метастазирал базалноклетъчен карцином
- локално авансирал базалноклетъчен карцином, неподходящ за операция или лъчетерапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Erivedge трябва да се предписва само от или под наблюдението на лекар специалист с опит в лечението на одобреното показание.

Дозировка

Препоръчителната доза е една капсула от 150 mg веднъж дневно.

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, пациентите трябва да се инструктират да не вземат пропуснатата доза, а да продължат със следващата планирана доза.

Продължителност на лечението

По време на клиничните изпитвания, лечението с Erivedge е продължило до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Допуска се прекъсване на лечението до 4 седмици, въз основа на индивидуалната поносимост.

Ползата от продължителното лечение трябва да се проследява редовно при оптималната продължителност на лечение, която е индивидуално определена за всеки пациент.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти ≥ 65 -годишна възраст (вж. точка 5.2). От общо 138 пациенти в 4 клинични изпитвания на Egrivedge при авансирал базалноклетъчен карцином, приблизително 40% от пациентите са били на възраст ≥ 65 години и не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между тях и по-младите пациенти.

Бъбречно увреждане

Лека и умерена степен на бъбречно увреждане не се очаква да окажат влияние върху елиминирането на висмодегиб и не е необходимо коригиране на дозата. Има много ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане трябва внимателно да се проследяват за нежелани реакции.

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, определена според критериите за чернодробно увреждане на работната група по органна дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG):

- лека степен: общ билирубин (TB) \leq горна граница на нормата (ULN), аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN или $ULN < TB \leq 1,5 \times ULN$, всяка стойност на AST
 - умерена степен: $1,5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$, всяка стойност на AST
 - тежка степен: $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$, всяка стойност на AST
- (вж. точка 5.2)

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Egrivedge при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3), този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Начин на приложение

Egrivedge е за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода, със или без храна (вж. точка 5.2). Капсулите не трябва да се отварят, за да се избегне неволната експозиция на пациентите и медицинските специалисти.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Жени, които са бременни или кърмят (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Жени с детороден потенциал, които не спазват Програмата за превенция на бременност при лечение с Egrivedge (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременно приложение на жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти

Egrivedge може да предизвика ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 4.6). Доказано е, че инхибиторите на пътя Hedgehog (вж. точка 5.1), като напр. висмодегиб, са ембриотоксични и/или тератогенни при множество животински видове и могат да предизвикат тежки малформации, включително лицево-черепни аномалии, дефекти по срединната линия и дефекти на крайниците (вж. точка 5.3). Egrivedge не трябва да се използва по време на бременност.

Критерии за жена с детороден потенциал (ЖДРП)

ЖДРП в Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge се определя като:

- Полово зряла жена, която
 - е имала менструация по което и да е време през предходните 12 последователни месеца,
 - не е била подложена на хистеректомия или билатерална оофоректомия, или която няма медицински потвърдена трайна преждевременна яйчникова недостатъчност,
 - няма генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката,
 - е получила аменорея след противоракова терапия, включително лечение с Erivedge.

Съвети

За ЖДРП

Erivedge е противопоказан при ЖДРП, които не спазват Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge.

ЖДРП трябва да знае, че:

- Erivedge излага плода на тератогенен риск,
- тя не трябва да приема Erivedge, ако е бременна или планира да забременее,
- тя трябва да има отрицателен тест за бременност, направен от лекар до 7 дни преди започване на лечение с Erivedge,
- тя трябва да има отрицателен тест за бременност всеки месец по време на лечението, дори ако е получила аменорея,
- тя не трябва да забременява, докато приема Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза,
- тя трябва да бъде в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки,
- тя трябва да използва 2 метода на препоръчителна контрацепция (вж. точка „Контрацепция” по-долу и точка 4.6), докато приема Erivedge, освен ако не се задължи да няма полово сношение (въздържание),
- тя трябва да съобщи на своя медицински специалист, ако нещо от следните настъпи по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза:
 - ако забременее или поради някаква причина смята, че може да е бременна,
 - при липса на очаквана менструация,
 - ако спре използването на контрацепция, освен ако не се задължи да няма полово сношение (въздържание),
 - ако трябва да промени контрацепцията по време на лечението,
- тя не трябва да кърми, докато приема Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза.

За мъже

Висмодегиб се намира в спермата. За да се избегне потенциална експозиция на фетуса по време на бременност, пациентът от мъжки пол трябва да знае, че:

- Erivedge излага на тератогенен риск плода, ако той има сексуални отношения с бременна жена без използване на предпазни средства,
- той трябва винаги да използва препоръчителната контрацепция (вж. точка „Контрацепция” по-долу и точка 4.6),
- той трябва да уведоми лекаря си, ако неговата партньорка забременее, докато той приема Erivedge или в продължение на 2 месеца след последната доза.

За медицинските специалисти (МС)

МС трябва да обучат пациентите си така, че те да знаят и да приемат всички условия на Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge.

Контрацепция

ЖДРП

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват два метода на препоръчителна контрацепция, включващи един високо ефективен метод и един бариерен метод, по време на терапия с Egrivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Мъже

Дори и след вазектомия, когато имат сексуален контакт с жена, пациентите от мъжки пол трябва винаги да използват презерватив (по възможност със спермицид), докато приемат Egrivedge и в продължение на 2 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Тестове за бременност

При ЖДРП трябва да се извършва тест за бременност под медицинско наблюдение от медицински специалист до 7 дни преди започване на лечението и всеки месец по време на лечението. Тестовите за бременност трябва да имат минимална чувствителност 25 mIU/ml според локално наличните. Пациентките, които са с аменорея по време на лечение с Egrivedge, трябва да продължат да се изследват за бременност всеки месец, докато са на лечение.

Ограничения за предписване и отпускане при ЖДРП

Първоначалното предписване и отпускане на Egrivedge трябва да стане в рамките най-много на 7 дни от отрицателния тест за бременност (денят, в който е направен тестът за бременност = ден 1). Предписването на Egrivedge трябва да се ограничи до 28 дни на лечение и за продължаване на лечението е необходима нова рецепта.

Обучителен материал

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентите да избегнат ембрионална и фетална експозиция на Egrivedge, притежателят на разрешението за употреба ще осигури обучителни материали (Програма за превенция на бременност при лечение с Egrivedge), за да се засили вниманието за потенциалните рискове, свързани с употребата на Egrivedge.

Ефекти върху постнаталното развитие

При педиатрични пациенти с експозиция на Egrivedge се съобщават случаи на преждевременна фузия на епифизите и преждевременен пубертет. Поради продължителния елиминационен полуживот на лекарството тези събития може да настъпят или прогресират след спиране приема на лекарството. При животински видове е доказано, че висмодегиб предизвиква тежки необратими промени в растящите зъби (дегенерация/некроза на одонтобластите, образуване на изпълнени с течност кисти в зъбната пулпа, осификация на кореновия канал и кръвоизлив) и затваряне на епифизните растежни плочки. Находките за преждевременна фузия на епифизите показват потенциален риск за нисък ръст и деформации на зъбите при кърмачета и деца (вж. точка 5.3).

Даряване на кръв

Пациентите не трябва да даряват кръв, докато приемат Egrivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза.

Донорство на сперма

Пациентите от мъжки пол не трябва да стават донори на сперма, докато приемат Egrivedge и в продължение на 2 месеца след последната доза.

Взаимодействия

Едновременното лечение със силни индуктори на CYP (напр. рифампицин, карбамазепин или фенитоин), трябва да се избягва, тъй като не може да се изключи риск за намалени плазмени концентрации и намалена ефикасност на висмодегиб (вж. също точка 4.5).

Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)

Пациенти с авансирал базалноклетъчен карцином (БКК) имат повишен риск от развитие на кСКК. Съобщени са случаи на кСКК при пациенти с авансирал БКК, лекувани с Egrivedge. Не е

установено дали кСКК е свързан с лечението с Egrivedge. Поради това, всички пациенти трябва да се проследяват рутинно, докато приемат Egrivedge, и кСКК трябва да се лекува съгласно медицинския стандарт.

Допълнителни предупреждения

Пациентите трябва да се информират никога да не предоставят лекарствения продукт на други хора. В края на лечението пациентът трябва незабавно да изхвърли неизползваните капсули в съответствие с местните изисквания (ако е приложимо, напр. да върне капсули на своя фармацевт или лекар).

Помощни вещества

Капсулите Egrivedge съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на съпътстващи лекарствени продукти върху висмодегиб

Не се очакват клинично значими фармакокинетични (ФК) взаимодействия между висмодегиб и лекарства, повишаващи рН. Резултатите от едно клинично проучване показват понижаване с 33% на лекарствените концентрации на несвързан висмодегиб след 7-дневно едновременно лечение с 20 mg рабепразол (инхибитор на протонната помпа), прилаган 2 часа преди всяко приложение на висмодегиб. Това взаимодействие не се очаква да е от клинично значение.

Не се очакват клинично значими ФК взаимодействия между висмодегиб и CYP450 инхибитори. Резултатите от едно клинично проучване показват повишаване с 57% на на лекарствените концентрации на несвързан висмодегиб на 7-ия ден след едновременно лечение с 400 mg флуконазол (умерен CYP2C9 инхибитор) дневно, но това взаимодействие не се очаква да е от клинично значение. Итраконазол (силен CYP3A4 инхибитор) 200 mg дневно не оказва влияние върху AUC_{0-24h} на висмодегиб след 7-дневно едновременно лечение при здрави доброволци.

Не се очакват клинично значими ФК взаимодействия между висмодегиб и инхибитори на P-gp. Резултатите от едно клинично проучване не показват клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между висмодегиб и итраконазол (силен инхибитор на P-гликопротеина) при здрави доброволци.

Когато висмодегиб се прилага едновременно с индуктори на CYP (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион), експозицията на висмодегиб може да бъде намалена (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефекти на висмодегиб върху съпътстващи лекарствени продукти

Контрацептивни стероиди

Резултатите от проучване за взаимодействия лекарство-лекарство, проведено при пациенти с рак, показват, че системната експозиция на етинилестрадиол и норетиндрон не се променя, когато се прилагат едновременно с висмодегиб. Проучването за взаимодействия обаче е с продължителност само 7 дни и не може да се изключи, че при продължително приложение висмодегиб е индуктор на ензимите, които метаболизират контрацептивните стероиди. Индуцирането може да доведе до намаляване на системната експозиция на контрацептивните стероиди и по този начин да намали контрацептивната ефикасност.

Ефекти върху специфични ензими и транспортери

In vitro проучвания показват, че висмодегиб има потенциал да действа като инхибитор на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Липсват *in vivo* данни за взаимодействия.

Не може да се изключи, че висмодегиб може да доведе до повишена експозиция на лекарствени продукти, които се транспортират от този протеин, като розувастатин, топотекан и сулфасалазин. Едновременното приложение трябва да се извършва с повишено внимание и може да се наложи коригиране на дозата.

Не се очакват клинично значими ФК взаимодействия между висмодегиб и субстрати на CYP450. *In vitro* CYP2C8 е най-чувствителната CYP изоформа на инхибиране от висмодегиб. Обаче, резултатите от проучване за взаимодействия лекарство-лекарство, проведено при пациенти с рак, показват, че системната експозиция на розиглитазон (субстрат на CYP2C8) не се променя, когато се прилага едновременно с висмодегиб. Така че, може да бъде изключено инхибиране *in vivo* на CYP ензимите от висмодегиб.

In vitro, висмодегиб е инхибитор на OATP1B1. Не може да се изключи, че висмодегиб може да увеличи експозицията на субстратите на OATP1B1, напр. бозентан, езетимиб, глибенкламид, репаглинид, валсартан и статините. По-специално, трябва да се внимава, ако висмодегиб се прилага в комбинация с някой статин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал (ЖДРП)

Поради риска от ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти, причинени от висмодегиб, жените, приемащи Egrivedge, не трябва да са бременни или да забременяват по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза (вж. точки 4.3 и 4.4). Egrivedge е противопоказан при ЖДРП, които не спазват Програмата за превенция на бременност при лечение с Egrivedge.

В случай на бременност или пропуснат менструален цикъл

Ако пациентката забременее, пропусне менструален цикъл или поради някаква причина подозира, че може да е бременна, тя трябва да уведоми незабавно лекуващия си лекар. Трайната липса на менструация по време на лечението с Egrivedge трябва да се приеме за бременност до извършването на медицински преглед и потвърждение.

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал (ЖДРП)

ЖДРП трябва да бъде в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки. Тя трябва да използва два метода на препоръчителна контрацепция, включващи един високо ефективен метод и един бариерен метод, по време на терапия с Egrivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза. ЖДРП, чиято менструация е нередовна или е спряла, трябва да спазва всички съвети за ефективна контрацепция.

Мъже

Висмодегиб се намира в спермата. За да се избегне евентуална експозиция на фетуса по време на бременност, когато имат сексуален контакт с жена, дори и след вазектомия, мъжете трябва винаги да използват презерватив (по възможност със спермицид), докато приемат Egrivedge и в продължение на 2 месеца след последната доза.

Препоръчват се следните високо ефективни методи:

- Хормонална депо инжекция,
- Тубарна стерилизация,
- Вазектомия,
- Вътрематочно устройство (ВМУ).

Препоръчват се следните форми на бариерни методи:

- Всякакъв мъжки презерватив (по възможност със спермицид),
- Диафрагма (по възможност със спермицид).

Бременност

Erivedge може да предизвика ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 4.4). Доказано е, че инхибиторите на пътя Hedgehog (вж. точка 5.1), като напр. висмодегиб, са ембриотоксични и/или тератогенни при множество животински видове и могат да предизвикат тежки малформации, включително лицево-черепни аномалии, дефекти по срединната линия и дефекти на крайниците (вж. точка 5.3). В случай на бременност при жена, лекувана с Erivedge, лечението трябва да се прекрати незабавно.

Кърмене

Степента на екскреция на висмодегиб в кърмата не е известна. Поради неговия потенциал да причинява сериозни дефекти в развитието, жените не трябва да кърмят, докато приемат Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Женският фертилитет може да се компрометира при лечение с Erivedge (вж. точка 5.3). Обратимостта на увреждането на фертилитета е неизвестна. Освен това, по време на клиничните изпитвания е наблюдавана аменорея при ЖДРП (вж. точка 4.8). Стратегиите за запазване на фертилитета трябва да се обсъдят с ЖДРП преди започване на лечение с Erivedge.

Не се очаква увреждане на фертилитета при мъже (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Erivedge не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), възникващи при $\geq 30\%$ от пациентите, са мускулни спазми (74,6%), алопеция (65,9%), дизгеузия (58,7%), намаление на теглото (50,0%), умора (47,1%), гадене (34,8%) и диария (33,3%).

Списък в табличен вид на нежеланите реакции

НЛР са представени в таблица 1 по-долу по системо-органен клас (СОК) и по абсолютна честота.

Честотата се определя като:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Безопасността на Erivedge е оценявана в клинични изпитвания със 138 пациенти, лекувани за авансирал базалноклетъчен карцином (аБКК), който включва както метастазирал БКК(мБКК), така и локално авансирал БКК (лаБКК). В четири открити клинични изпитвания фаза 1 и 2, пациентите са лекувани с най-малко една доза Erivedge като монотерапия с дози ≥ 150 mg. Дози >150 mg не водят до по-високи плазмени концентрации в клиничните изпитвания и в анализа са включени пациенти с дози >150 mg. Допълнително в проучване след получено разрешение за употреба е изследвана безопасността, като са включени 1 215 пациенти с аБКК, подходящи за оценка на безопасността и лекувани със 150 mg. По принцип, наблюдаваният профил на безопасност е подобен при пациенти както с мБКК, така и с лаБКК и между проучванията, както е описано по-долу.

Таблица 1 НЛР, възникващи при пациенти, лекувани с Erivedge в клиничните изпитвания

СОК по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Дехидратация	
Нарушения на нервната система	Дизгеузия Агеузия	Хипогеузия	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария Запек Повръщане Диспепсия	Болка в горните отдели на корема Коремна болка	
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни ензими**	Лекарство- индуцирано увреждане на черния дроб*****
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция Сърбеж Обрив	Мадароза Абнормно окосмяване	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми Артралгия Болка в крайниците	Болка в гърба Мускулно-скелетна гърдна болка Миалгия Болка в хълбока Мускулно-скелетна болка Повишена креатинин фосфокиназа в кръвта***	Преждевременна фузия на епифизите****
Нарушения на ендокринната система			Преждевременен пубертет*****
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Аменорея*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Намаляване на теглото Умора Болка	Астения	

Всички съобщения се основават на НЛР от всички степени като са използвани Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events) в. 3.0 на Националния институт по рака, с изключение на отбелязаните случаи.

* От 138 пациенти с авансирал БКК, 10 са ЖДРП. При тези жени аменорея е наблюдавана при 3 пациентки (30%).

MedDRA = Медицински речник за регулаторни дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

** Включва предпочитани термини: отклонения в чернодробните функционални показатели, повишен билирубин в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза, повишени чернодробни ензими.

*** Наблюдавано при пациенти по време на проучване след получено разрешение за употреба с 1215 пациенти, подходящи за оценка на безопасността.

**** Съобщават се отделни случаи при пациенти с медулобластом, при постмаркетинговата употреба (вж. точка 4.4).

***** Съобщават се случаи на лекарство-индуцирано увреждане на черния дроб при пациенти, по време на постмаркетинговата употреба.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Erivedge е прилаган в дози 3,6 пъти по-високи от препоръчителната дневна доза от 150 mg. По време на тези клинични изпитвания не е наблюдавано повишаване на плазмените нива на висмодегиб или токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства
АТС код: L01XX43.

Механизъм на действие

Висмодегиб е перорален нискомолекулен инхибитор на пътя Hedgehog. Сигнализицията по пътя Hedgehog чрез 7-трансмембранен протеин [Smoothed transmembrane protein (SMO)] води до активиране и локализация в ядрото на глиом-свързан онкоген (GLI) транскрипционни фактори и индукция на Hedgehog прицелни гени. Много от тези гени участват в пролиферацията, преживяемостта и диференциацията. Висмодегиб се свързва и инхибира SMO протеина, като по този начин блокира сигналната Hedgehog трансдукция.

Клинична ефикасност и безопасност

Основното клинично изпитване ERIVANCE BCC (SHN4476g), е международно, многоцентрово, 2-кохортно клинично изпитване с една група. Метастазираният БКК се определя като БКК, разпространен извън кожата в други части на тялото, включително лимфните възли, белите дробове, костите и/или вътрешните органи. Пациентите с лаБКК имат кожни лезии, неподходящи за операция (иноперабилни, с множество рецидиви, където радикалната резекция се счита за малко вероятна, или болни, при които операцията би довела до значителна деформация или заболяемост) и при които лъчетерапията е неуспешна, противопоказана или неподходяща. Преди включването в клиничното изпитване, диагнозата БКК е потвърдена хистологично. Пациенти със синдром на Gorlin, които са имали най-малко една аБКК лезия и са отговаряли на критериите за включване, са считани за подходящи за участие в клиничното изпитване. Пациентите са лекувани с перорални дневни дози от 150 mg Erivedge.

Медианата на възрастта на популацията, подходяща за оценка на ефикасността, е 62 години (46% са най-малко на възраст 65 години), 61% мъже и 100% от бялата раса. В кохортата с мБКК 97% от пациентите са били подложени на терапия, включваща операция (97%), лъчетерапия (58%) и системно лечение (30%). В кохортата с лаБКК (n = 63) 94% от пациентите са имали предшестваща терапия, включваща операция (89%), лъчетерапия (27%) и системно/локално лечение (11%). Медианата на продължителността на лечение е 12,9 месеца (граница от 0,7 до 47,8 месеца).

Първичната крайна точка е честотата на обективен отговор (ЧОО), оценена от независим надзорен орган (ННО), и е обобщена в Таблица 2. Обективният отговор е дефиниран като пълен или частичен отговор, определен в две последователни оценки през най-малко 4 седмици. В кохортата с мБКК, туморният отговор е оценяван според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)] версия 1.0. В кохортата с лаБКК, туморният отговор е оценяван въз основа на визуална оценка на външния тумор и разязвяването, образна диагностика на тумора (където е подходящо) и туморна биопсия. Счита се, че даден пациент от кохортата с лаБКК се е повлиял, ако е изпълнен най-малко един от следните критерии и пациентът не е получил прогресия: (1) $\geq 30\%$ намаление на размера на лезията [сумата от най-дългия диаметър (СНДД)] от изходното ниво на таргетните лезии при рентгенография; (2) $\geq 30\%$ намаление на СНДД от изходно ниво на външно видимите размери на таргетните лезии; (3) Пълно отзвучаване на разязвяванията във всички таргетни лезии. Основните данни са обобщени в Таблица 2:

Таблица 2 Резултати за ефикасност на Erivedge от изпитване SHH4476g (оценени от ННО при 21 месеца проследяване и оценени от изследователя при 39 месеца проследяване след включването на последния пациент): пациенти, подходящи за оценка на ефикасността*.[†]

	Оценени от ННО		Оценени от изследователя	
	мБКК (n = 33)	лаБКК** (n = 63)	мБКК (n = 33)	лаБКК** (n = 63)
Отговорили на лечението	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
95 % CI за общ отговор	(19,2%, 51,8%)	(35,5 %, 60,6%)	(30,8%, 66,2%)	(47,2 %, 71,7%)
Пълен отговор	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Частичен отговор	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Стабилно заболяване	20	22	14	15
Прогресиращо заболяване ‡	1	8	2	6
Медиана на продължителността на отговор (месеци)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95% CI)	(5,5, 9,4)	(7,4, 21,4)	(5,6, 17,0)	(9,0, 37,6)
Медиана на преживяемостта без прогресия (месеци)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95% CI)	(7,4, 11,1)	(7,4, 14,8)	(7,4, 16,6)	(10,2, 28,0)
Медиана на ОП, (месеци)			33,4	NE
(95% CI)			(18,1, NE)	(NE, NE)
Процент на 1-годишна преживяемост (95% CI)			78,7% (64,7, 92,7)	93,2% (86,8, 99,6)

NE = не може да се оцени

* Популацията пациенти, подходяща за оценка на ефикасността, се определя като всички включени пациенти, които са получили някакво количество Erivedge и при които интерпретацията на независимия патолог по отношение на архивираната тъкан или изходната биопсия отговарят на БКК.

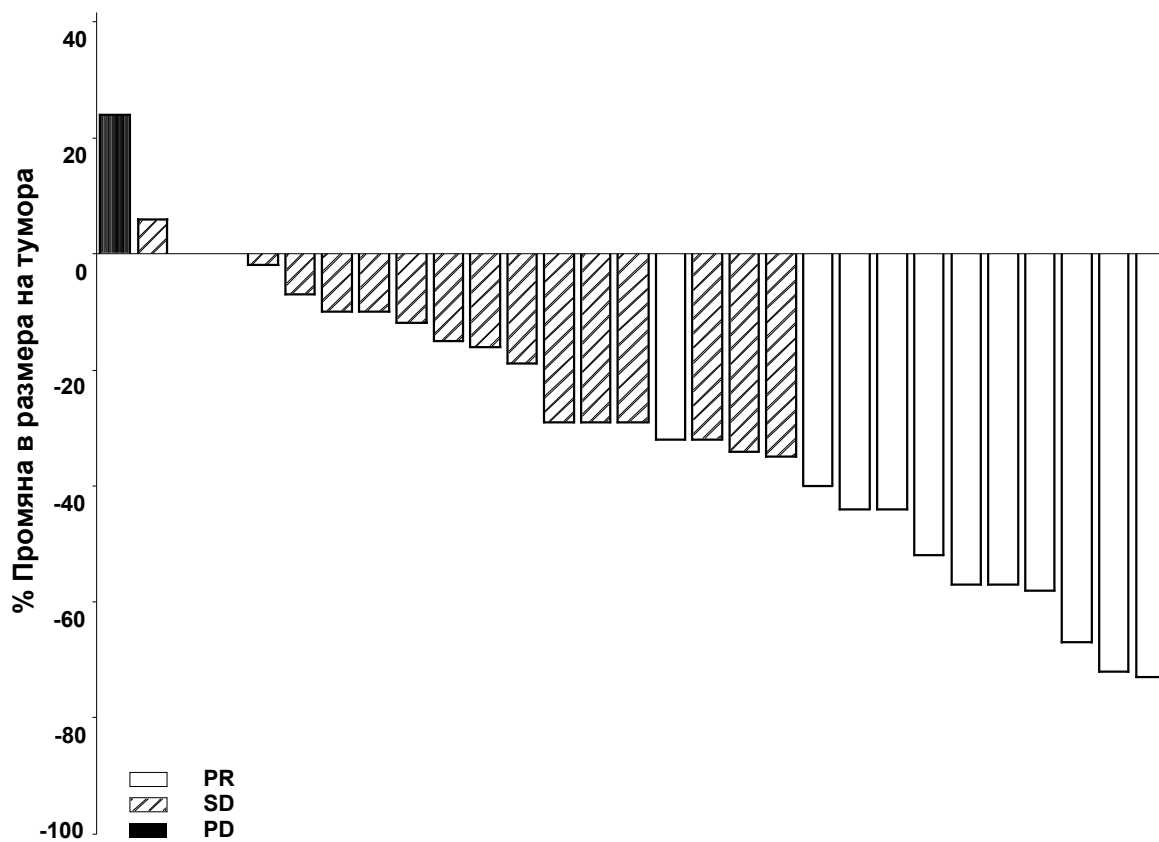
† Неподходящи за оценка/липсващи данни включват 1 пациент с мБКК и 4 пациенти с лаБКК.

‡ Прогресията в кохортата с лаБКК се определя като отговаряне на някой от следните критерии: (1) $\geq 20\%$ увеличаване на сумата от най-дългите размери (СНДД) от най-ниските стойности на таргетните лезии (чрез рентгенография или по външното видимо измерване), (2) Нова улцерация на таргетните лезии, персистиращи без данни за зарастване в продължение на най-малко 2 седмици, (3) Нови лезии чрез рентгенография или физикален преглед, (4) Прогресия на нетаргетни лезии според RECIST.

**54% от пациентите с лаБКК не са имали хистопатологични данни за БКК на 24-та седмица.

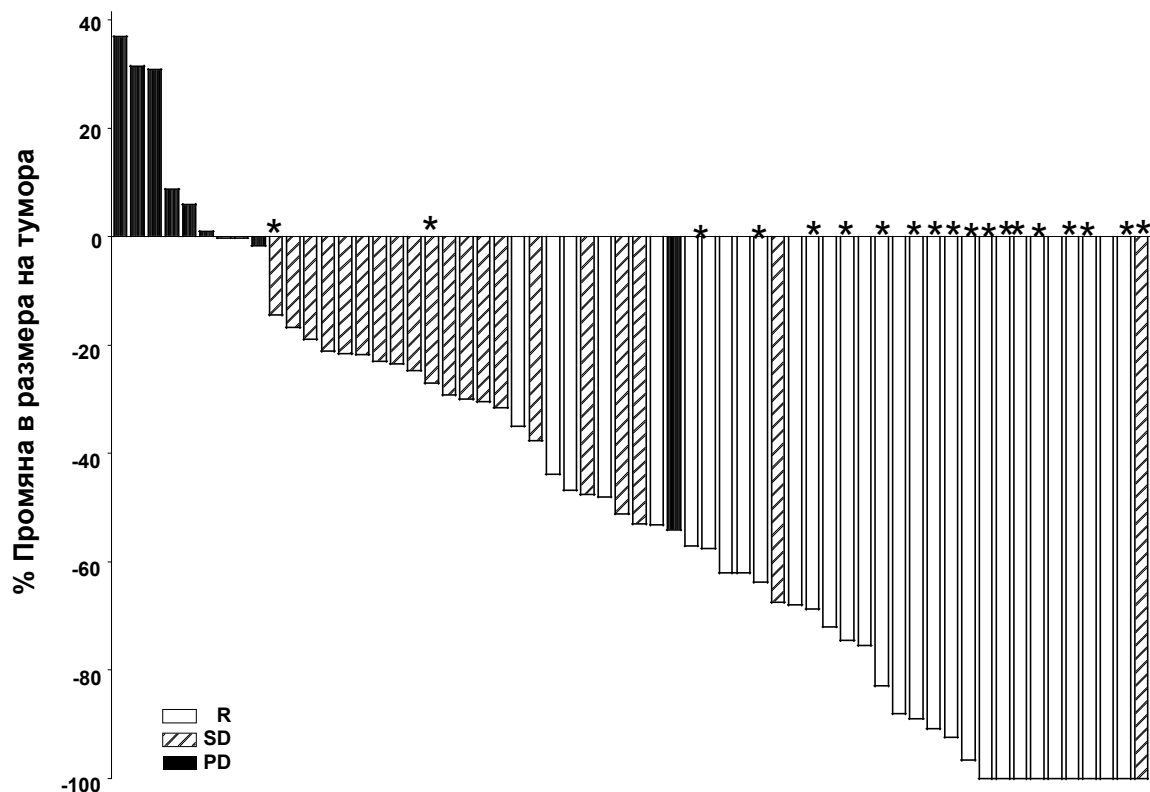
Както е показано на спектрограмите във фигури 1 и 2, които отчитат максималното намаление на размера на таргетната(ите) лезия(и) на всеки пациент, повечето пациенти в двете кохорти получават свиване на тумора според оценката на ННО.

Фигура 1 SHH4476g Кохорта с метастазирал БКК



Забележка: Размерът на тумора се основава на сумата от най-дългите размери на таргетните лезии. PD = прогресиращо заболяване, SD = стабилно заболяване, PR = частичен отговор. 3-ма пациенти са имали 0% най-добър процент промяна в размера на тумора; те са представени с минималните положителни ленти на фигурата. Четирима пациенти са изключени от фигурата: 3-ма пациенти със стабилно заболяване имат оценки само на нетаргетни лезии и 1 пациент не е бил подходящ за оценка.

Фигура 2 SHH4476g Кохорта с локално авансирал БКК



Забележка: Размерът на тумора се основава на сумата от най-дългите размери на таргетните лезии. PD = прогресиращо заболяване, SD=стабилно заболяване, R = отговор, * = пълно отзвучаване на разязвяването(ията). Оценката на отговора се основава на съставна крайна точка според дефиницията по-горе. Четирима пациенти не са имали измервания на лезията и не са включени в спектрограмата.

Време до максимално намаляване на тумора

Сред пациентите, които са постигнали намаляване на тумора, медианата на времето до максимално намаляване на тумора се наблюдава при 5,6 и 5,5 месеца, съответно при пациенти с лаБКК и мБКК, въз основа на оценката на ННО. Според оценката на изследователя, медианата на времето до максимално намаляване на тумора се наблюдава при 6,7 и 5,5 месеца, съответно при пациенти с лаБКК и мБКК.

Сърдечна електрофизиология

При едно задълбочено проучване на QTc при 60 здрави лица не се установява ефект на терапевтичните дози на Erivedge върху QTc интервала.

Резултати от проучване след получено разрешение за употреба

След получено разрешение за употреба е проведено открито, несравнително, многоцентрово клинично изпитване (MO25616) фаза II при 1 232 пациенти с авансирал БКК, от които 1215 пациенти с лаБКК (n = 1119) или мБКК (n = 96) са подходящи за оценка на ефикасността и безопасността. ЛаБКК е определен като кожни лезии, които не са подходящи за оперативно лечение (инооперабилни или при които операцията би довела до значително обезобразяване) и при които лъчетерапията е неуспешна или противопоказана. Метастазирал БКК е определен като хистологично потвърдена далечна метастаза. Преди включването в проучването диагнозата БКК е потвърдена хистологично. Пациентите са лекувани перорално с дневна доза Erivedge 150 mg.

Медианата на възрастта за всички пациенти е 72 години. Повечето от пациентите са мъже (57%); 8% имат мБКК, а 92% имат лаБКК. Повечето пациенти в кохортата с метастази са лекувани преди това, включително с операция (91%), лъчетерапия (62%) и системна терапия (16%). Повечето пациенти в кохортата с локално авансирал карцином са лекувани преди това, включително с операция (85%), лъчетерапия (28%) и системна терапия (7%). Медианата на продължителността на лечението за всички пациенти е 8,6 месеца (граница 0 до 44,1). Сред пациентите в популацията, подходяща за оценка на ефикасността, с измеримо и хистологично потвърдено заболяване в кохортите с лаБКК и мБКК съответно 68,5% и 36,9% се повлияват от лечението съгласно RECIST v1.1. При пациентите с потвърден отговор (частичен или пълен) медианата на продължителност на отговора е 23,0 месеца (95% CI: 20,4, 26,7) в кохортата с лаБКК и 13,9 месеца (95% CI: 9,2, NE) в кохортата с мБКК. Пълен отговор се достига при 4,8% пациенти в кохортата с мБКК и при 33,4% в кохортата с лаБКК. Частичен отговор се достига при 32,1% пациенти в кохортата с мБКК и при 35,1% в кохортата с лаБКК.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Erivedge във всички подгрупи на педиатричната популация при базалноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Erivedge е съединение с висок пермеабилитет с ниска разтворимост във вода (BCS Клас 2). Средната абсолютна бионаличност на Erivedge след единична доза (CV%) е 31,8 (14,5) %. Абсорбцията е насищаема, което се доказва от липсата на пропорционално на дозата увеличение на експозицията след единична доза от 270 mg и 540 mg Erivedge. При условия, съответстващи на клиничните (стационарно състояние), РК на висмодегиб не се повлиява от храна. Поради това, Erivedge може да се приема независимо от храненето.

Разпределение

Обемът на разпределение на висмодегиб е малък, като варира от 16,4 до 26,6 L. Висмодегиб се свързва във висока степен (97%) с човешки плазмени протеини *in vitro* при клинично значими концентрации. Висмодегиб се свързва както с човешкия серумен албумин, така и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG). При свързването *in vitro* с AAG се стига до насищане при клинично значими концентрации. Свързването *ex vivo* с плазмените протеини при пациенти е > 99%. Концентрациите на висмодегиб силно корелират с нивата на AAG, като показват паралелни флукутации на AAG и на общия висмодегиб във времето и постоянно ниски нива на несвързания висмодегиб.

Биотрансформация

Висмодегиб се елиминира бавно посредством комбинация от метаболизъм и екскреция на изходното лекарствено вещество. Висмодегиб преобладава в плазмата с концентрации повече от 98% от общите циркулиращи концентрации (включително свързаните метаболити). Метаболитните пътища на висмодегиб при хора включват оксидиране, глюкурониране и рядко разцепване на пиридиновия пръстен. CYP2C9 изглежда допринася отчасти за метаболизма на висмодегиб *in vivo*.

Елиминиране

След перорално приложение на доза изотопно белязан висмодегиб, той се абсорбира и се елиминира бавно посредством комбинация от метаболизъм и екскреция на изходното лекарствено вещество, повечето от което се открива във фекалиите (82% от приложената доза), като 4,4% от приложената доза се открива в урината. Висмодегиб и свързаните метаболитни продукти се елиминират предимно през черния дроб.

След продължително прилагане веднъж дневно, фармакокинетиката на висмодегиб изглежда нелинейна поради насищаема абсорбция и насищаемо свързване с плазмените протеини. След единична перорална доза, висмодегиб има терминален полуживот около 12 дни.

Привидният полуживот на висмодегиб в стационарно състояние се изчислява на 4 дни при продължително ежедневно приложение. При продължително ежедневно приложение се наблюдава 3-кратно кумулиране на общите плазмени концентрации на висмодегиб.

Висмодегиб инхибира UGT2B7 *in vitro* и не може да се изключи инхибиране *in vivo* в тънкото черво.

Специални популации

Старческа възраст

Данните при хора в старческа възраст са ограничени. В клиничните изпитвания с аБКК приблизително 40% от пациентите са в старческа възраст (≥ 65 години). Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта не оказва клинично значимо влияние върху концентрацията на висмодегиб в стационарно състояние.

Пол

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на комбинирани данни от 121 мъже и 104 жени, полът изглежда не повлиява фармакокинетиката на висмодегиб.

Раса

Има ограничени данни при пациенти, които не принадлежат към бялата раса. Тъй като броят на лицата, които не са от бялата раса, съставлява само $< 3\%$ от общата популация (6 чернокожи, 219 бели), расата не е оценявана като ковариата при популационния фармакокинетичен анализ.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция на перорално приложен висмодегиб е ниска. Следователно, леката и умерена степен на бъбречно увреждане е малко вероятно да имат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на висмодегиб. Въз основа на популационен ФК анализ при пациенти с лека (индексирани според BSA CrCl 50-80 ml/min n=58) и умерена (индексирани според BSA CrCl 30-50 ml/min, n=16) степен на бъбречно увреждане, леко и умерено нарушената бъбречна функция нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на висмодегиб (вж. точка 4.2). Има много ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Основните пътища на елиминиране на висмодегиб включват чернодробен метаболизъм и билиарна/чревна секреция. В клинично проучване при пациенти с чернодробно увреждане (степен на увреждане въз основа на нивата на AST и общия билирубин на пациента) след многократно прилагане на висмодегиб, е показано, че при пациенти с лека (критерии на NCI-ODWG, n=8), умерена (критерии на NCI-ODWG, n=6) и тежка (критерии на NCI-ODWG, n=3) степен на чернодробно увреждане, фармакокинетичният профил на висмодегиб е сравним с този при пациенти с нормална чернодробна функция (n=9) (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Няма достатъчно фармакокинетични данни при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на Egrivedge е оценяван при мишки, плъхове и кучета.

Токсичност при многократно прилагане

По принцип, поносимостта на Egrivedge при проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета е ограничена от неспецифични прояви на токсичност, включително забавено наддаване на телесно тегло и намалена консумация на храна. Допълнителните находки при клинично значима експозиция включват фекални промени; потрепвания на скелетната мускулатура или тремор; алопеция; подуване, фоликуларна хиперкератоза, възпаление на възглавничките на лапите и повишен LDL и HDL холестерол. При някои кучета е наблюдаван намален хематокрит или брой тромбоцити при клинично

значима експозиция. Няма обаче данни за първичен ефект върху костния мозък на засегнатите животни.

Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност са проведени при мишки и плъхове. Установен е канцерогенен потенциал само при плъхове, който е ограничен до доброкачествени тумори на космения фоликул, включително пиломатрикоми и кератоакантоми, съответно $\geq 0,1$ пъти и $\geq 0,6$ пъти спрямо AUC(0-24h) в стационарно състояние при препоръчителната доза при хора. И при двата изследвани вида не са открити злокачествени тумори. При клинични изпитвания с Erivedge не се съобщава за доброкачествени тумори на космения фоликул и значението на тази находка за хората е неустановено.

Мутагенност

Няма данни за генотоксичност при тестове *in vitro* (бактериален тест за обратна мутагенеза [Ames] и тест за хромозомни аберации на човешки лимфоцити) или при *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък на плъх.

Фертилитет

В специалното 26-седмично проучване на фертилитета при плъхове, третирани с висмодегиб е наблюдавано значимо повишение на абсолютното тегло на семенните мехурчета и понижено абсолютно тегло на простатата. Освен това, съотношението на теглото на органите към терминалното телесно тегло е значително повишено за епидидима, *cauda epididymis*, тестисите и семенните мехурчета. В същото проучване не се откриват хистопатологични находки в мъжките репродуктивни органи и не са наблюдавани ефекти върху крайните точки за мъжкия фертилитет, включващи процент подвижни сперматозоиди, наблюдавани в доза 100 mg/kg/ден (съответстваща на 1,3 пъти AUC0-24h в стационарно състояние при препоръчителната човешка доза) в края на дозирането или във фазата на възстановяване. Освен това, при проучванията за обща токсичност с висмодегиб до 26 седмици на полово зрели плъхове и кучета не е наблюдаван ефект върху мъжките репродуктивни органи. Наблюдаваният повишен брой на дегенериращи герминативни клетки и хипоспермия при полово незрели кучета при ≥ 50 mg/kg/ден в 4-седмичното проучване на общата токсичност е с неопределена връзка с висмодегиб.

В специалното 26-седмично проучване на фертилитета при плъхове, третирани с висмодегиб, непосредствено след преустановяване на третирането, при доза от 100 mg/kg/ден са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни органи, свързани с висмодегиб, включително намален брой имплантации, повишен процент предимплантационни загуби и намален брой майки с жизнеспособни ембриони. Подобни находки не са наблюдавани след период на възстановяване от 16 седмици. Не са наблюдавани съответни хистопатологични промени. Експозицията в женски плъхове при 100 mg/kg съответства на 1,2 пъти AUC0-24h в стационарно състояние при препоръчителната човешка доза. Освен това, при 26-седмично проучване за обща токсичност с висмодегиб е наблюдаван намален брой жълти тела (*corpora lutea*) при 100 mg/kg/ден; ефектът не се запазва към края на 8-седмичния период на възстановяване.

Тератогенност

При проучване на ембрио-феталното развитие, при което висмодегиб е прилаган на бременни плъхове ежедневно по време на органогенезата, той преминава през плацентата и е силно токсичен за зародишите. Малформации, включително лицево-черепни аномалии, отворен перинеум и липсващи и/или срастнали пръсти, са наблюдавани при плодовете на майки при доза, съответстваща на 20% от обичайната експозиция при пациенти в стационарно състояние, а при по-високи дози е наблюдавана 100% честота на ембриолеталност.

Постнатално развитие

Не са провеждани специални проучвания за оценка на потенциала на висмодегиб за засягане на постнатално развитие. Необратимите дефекти в растящите зъби и преждевременното затваряне на бедрената епифизна растежна плочка, наблюдавани при проучванията за токсичност при

плъхове при клинично значима експозиция, представляват обаче риск за постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Натриев лаурилсулфат

Повидон (К29/32)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Талк

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Печатарско мастило

Шеллак гланц

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от HDPE, със защитена от деца запушалка, съдържаща 28 твърди капсули. Всяка опаковка съдържа една бутилка. Капачката на бутилката е от полипропилен. Уплътнителят на капачката е картон с восьчно покритие и алуминиево фолио.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

В края на лечението неизползваният лекарствен продукт трябва веднага да се изхвърли от пациента в съответствие с местните изисквания (ако е възможно, напр. да върне капсулите на фармацевта или лекаря).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/848/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 юли 2013 г.
Дата на последно подновяване: 26 май 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

22 ноември 2018 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.