

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД, 150 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: висмодегиб.

Каждая капсула содержит 150 мг висмодегиба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус белого цвета, крышка белого цвета, непрозрачные, цилиндрической формы с полусферическими концами. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или светло-желтого цвета. Допускается наличие конгломератов (комочков).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД показан к применению у взрослых при метастатической или местнораспространенной базальноклеточной карциноме:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

По одной капсуле 150 мг, один раз в сутки.

Продолжительность терапии

При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития непереносимой

токсичности терапию препаратом ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД следует прекратить.

Терапия препаратом ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД может быть прервана на срок до 8 недель для контроля индивидуальной переносимости.

Пропуск дозы

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Отдельные клинические исследования для изучения влияния нарушения функции почек на фармакокинетические показатели висмодегиба не проводились. По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушения функции почек не влияют на фармакокинетические показатели висмодегиба. Изменение дозирования препарата ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании результатов проведенного исследования по изучению фармакокинетических показателей, безопасности и переносимости висмодегиба у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести изменение дозирования препарата ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД не требуется (см. раздел 5.2). Нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику висмодегиба.

Дети

Препарат ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 18 лет в связи с риском, связанным с опасениями относительно безопасности: у детей отмечалось преждевременное закрытие эпифизарных зон роста и преждевременное половое созревание (см. разделы 4.4, 5.3).

Способ применения

Препарат ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД принимают внутрь вне зависимости от приема пищи (см. раздел 5.2).

Капсулу следует проглотить целиком, запивая водой. Вскрывать капсулу нельзя, во избежание непреднамеренного воздействия препарата на пациентов и медицинских

специалистов.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к висмодегибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Женщины, обладающие детородным потенциалом, у которых нет возможности использовать высокоэффективные методы контрацепции при терапии висмодегибом (см. разделы 4.4, 4.6).
- Одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гибель эмбриона или плода, или тяжелые врожденные пороки

Висмодегиб при приеме беременными женщинами может вызывать гибель эмбриона или плода, а также тяжелые врожденные пороки развития (см. раздел 4.6).

Прием висмодегиба противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Согласно разработанной программе по предотвращению беременности при терапии висмодегибом женщина, обладающая детородным потенциалом, определяется как половозрелая женщина:

- при наличии менструаций в любой момент в течение предыдущих 12 последовательных месяцев;
- при отсутствии гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или при отсутствии медицинского подтверждения стойкого синдрома преждевременного истощения яичников;
- при отсутствии ХУ генотипа, синдрома Тернера или агенезии матки;
- при отсутствии менструаций вследствие проведения противоопухолевой терапии, включая терапию висмодегибом.

Женщины с детородным потенциалом

Висмодегиб противопоказан пациенткам, которые не способны выполнять рекомендации программы по предотвращению беременности при терапии висмодегибом.

Женщина, обладающая детородным потенциалом:

- должна понимать, что существует риск тератогенного воздействия висмодегиба на еще не родившегося ребенка;
- не должна принимать висмодегиб, если она беременна или планирует беременность;
- должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность,

проведенного под руководством медицинского специалиста в пределах 7 дней до начала терапии висмодегибом;

- должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность, проводимого ежемесячно в течение терапии, даже в случае отсутствия менструаций;
- должна избегать наступления беременности во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы (см. раздел 4.6);
- должна быть способна следовать рекомендациям по использованию эффективных методов контрацепции (см. раздел 4.6);
- должна использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции во время терапии висмодегибом при сохранении половой жизни (см. раздел 4.6);
- должна сообщить врачу, если нижеперечисленное произойдет в период терапии или в течение 24 месяцев после приема последней дозы висмодегиба:
 - если наступила беременность или если есть подозрение на наступление беременности;
 - если отсутствует ожидаемая менструация;
 - если пациентка прекратила применение контрацепции при сохранении половой жизни;
 - если пациентка нуждается в изменении контрацепции.
- должна отказаться от грудного вскармливания во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы (см. разделы 4.3 и 4.6).

Мужчины

Висмодегиб проникает в семенную жидкость.

Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод пациент мужского пола:

- должен понимать, что существует риск тератогенного воздействия висмодегиба на еще не родившегося ребенка при незащищенном половом контакте с беременной женщиной;
- должен всегда использовать рекомендуемые методы контрацепции (см. раздел 4.6);
- должен сообщить врачу в случае наступления беременности у его партнерши во время его терапии висмодегибом или в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Для медицинских специалистов

Специалист должен обучить пациентов, чтобы они понимали и были согласны со всеми вышеперечисленными положениями программы по предотвращению беременности при терапии висмодегибом.

Контрацепция

Женщины детородного потенциала в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения висмодегибом, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод) (см. раздел 4.6).

Мужчины должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством), даже после вазэктомии, при половом контакте во время терапии висмодегибом и в течение 2 месяцев после приема последней дозы (см. раздел 4.6).

Тест на беременность

Женщины, обладающие детородным 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 25 мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского специалиста. При возникновении аменореи во время приема висмодегиба пациентки должны продолжать проводить тест на беременность ежемесячно во время терапии.

Ограничения в назначении и отпуске препарата женщинам, обладающим детородным потенциалом

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

Влияние на постнатальное развитие

У детей, получавших висмодегиб, отмечалось преждевременное закрытие эпифизарных зон роста и преждевременное половое созревание. В некоторых случаях процесс преждевременного закрытия эпифизарных зон роста продолжался и после отмены препарата.

Установлено, что у различных видов животных висмодегиб вызывает тяжелые необратимые изменения в растущих зубах (дегенерация/некроз одонтобластов, образование жидкостных кист в пульпе зуба, оксификация корневого канала и кровотечение), а также

закрытие эпифизарных зон роста.

Доклинические данные свидетельствуют о наличии потенциального риска задержки роста и деформации зубов у новорожденных и детей (см. раздел 5.3).

Донорство крови

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

Донорство спермы

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

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При пострегистрационном применении сообщалось о случаях развития тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), и острый генерализованный экзантематозный пустулез, которые могут быть жизнеугрожающими (см. раздел 4.8). При развитии у пациента любой из данных реакций во время лечения висмодегибом терапию следует отменить и не возобновлять в дальнейшем.

Вспомогательные вещества

Содержание лактозы

Поскольку в капсулах препарата ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД содержится вспомогательное вещество лактозы моногидрат, пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние сопутствующих лекарственных препаратов на висмодегиб

Препараты, которые ингибируют или индуцируют ферменты, метаболизирующие висмодегиб

Выведение висмодегиба осуществляется различными путями. Висмодегиб в основном выводится в неизменном виде. В образовании ряда незначимых метаболитов принимают участие различные изоферменты цитохрома P450 (CYP450).

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и ингибиторами CYP450 не ожидаются.

Результаты клинического исследования у здоровых добровольцев показали отсутствие клинически значимого взаимодействия между висмодегибом и флуконазолом (умеренным ингибитором изофермента CYP2C9) или итраконазолом (мощным ингибитором изофермента CYP3A4).

Концентрация висмодегиба может снижаться при одновременном применении с индукторами изофермента CYP3A4 (такими как рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты, содержащие зверобой продырявленный), что в свою очередь не исключает снижения эффективности висмодегиба.

Препараты, ингибирующие транспортные системы

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp) не ожидаются.

Результаты исследования у здоровых добровольцев продемонстрировали отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между висмодегибом и итраконазолом (мощным ингибитором Р-gp).

Препараты, которые изменяют кислотность (pH) желудка

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и препаратами, повышающими pH, не ожидаются.

Результаты клинического исследования у здоровых добровольцев продемонстрировали отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между висмодегибом и рабепразолом (ингибитором протонного насоса).

Влияние висмодегиба на сопутствующие лекарственные препараты

Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия между висмодегибом и субстратами изоферментов CYP450 не ожидаются.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и росиглитазоном (субстрат изофермента CYP2C8) у онкологических пациентов не наблюдалось. Таким образом, ингибирование ферментов цитохрома висмодегибом можно исключить.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и пероральными контрацептивами (этинилэстрадиол и норэтистерон) у онкологических пациентов не наблюдалось.

Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между висмодегибом и субстратами BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы) не ожидается. Согласно данным *in vitro* висмодегиб является ингибитором BCRP, однако концентрации, при которых происходило ингибирование *in vitro*, значительно выше, чем концентрации несвязанного висмодегиба, наблюдающиеся у пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины должны избегать беременности во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после приема последней дозы из-за риска гибели эмбриона или плода, или тяжелых врожденных пороков развития, вызванных висмодегибом (см. разделы 4.3 и 4.4). Висмодегиб противопоказан женщинам, обладающим детородным потенциалом, у которых нет возможности использовать высокоэффективные методы контрацепции при терапии висмодегибом.

В случае наступления беременности или отсутствия менструации

В случае наступления беременности, отсутствия менструации или при подозрении на возможную беременность, пациентка должна немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Длительное отсутствие менструации во время терапии висмодегибом следует расценивать как беременность до медицинского осмотра и подтверждения.

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны быть способны соблюдать меры по эффективной контрацепции. Женщины с детородным потенциалом в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения висмодегибом, 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 висмодегибом и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата.

Рекомендуемые высокоэффективные методы контрацепции:

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

Рекомендуемые методы барьерной контрацепции:

- презерватив (по возможности со спермицидным средством);
- диафрагма (по возможности со спермицидным средством).

Беременность

Применение беременной женщиной висмодегиба может привести к гибели эмбриона или плода, или тяжелым врожденным порокам развития (см. раздел 4.4).

Доклинические исследования показали, что ингибиторы сигнального пути Hedgehog (см. раздел 5.1), такие как висмодегиб, являются эмбриотоксичными и/или тератогенными у различных видов животных и могут вызывать тяжелые пороки развития, такие как кранио-фасциальные аномалии, дефекты срединных структур, дефекты конечностей (см. раздел 5.3). В случае наступления беременности во время лечения висмодегибом, терапию необходимо немедленно прекратить.

Лактация

Висмодегиб противопоказан в период грудного вскармливания в связи с возможностью вызывать серьезные пороки развития у детей. Женщины должны воздерживаться от грудного вскармливания во время терапии висмодегибом и в течение 24 месяцев после его последнего приема (см. разделы 4.3, 5.3).

Фертильность

Висмодегиб может оказывать влияние на фертильность (см. раздел 5.3). У женщин с детородным потенциалом в клинических исследованиях наблюдалась аменорея (см. раздел 4.8). Обратимость нарушения фертильности неизвестна.

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

Влияние на фертильность у мужчин не ожидается (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Висмодегиб не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто возникавшими (у ≥ 30 % пациентов) нежелательными реакциями были мышечные спазмы (74,6 %), алопеция (65,9 %), дисгевзия (58,7 %), снижение массы тела

(50,0 %), повышенная утомляемость (47,1 %), тошнота (34,8 %) и диарея (33,3 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в таблице 1 ниже в соответствии с классами систем органов и частотой возникновения.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе, сформированной по частоте возникновения, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Безопасность висмодегиба оценивалась в ходе клинических исследований с участием 138 пациентов, получавших лечение по поводу распространенной базальноклеточной карциномы, которая включает как метастатическую базальноклеточную карциному, так и местнораспространенную базальноклеточную карциному. В четырех открытых клинических исследованиях I и II фазы пациенты получали по крайней мере одну дозу висмодегиба в виде монотерапии в дозах ≥ 150 мг. В клинических исследованиях дозы > 150 мг не приводили к более высоким концентрациям в плазме крови, и пациенты, принимавшие дозы > 150 мг, были включены в анализ. Кроме того, безопасность оценивалась в пострегистрационном исследовании, включавшем 1215 пациентов с распространенной базальноклеточной карциномой, подходящих для оценки профиля безопасности, и которые получали препарат в дозе 150 мг. В целом у пациентов с метастатической и местнораспространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался, так же, как и во всех клинических исследованиях, и описан ниже.

Таблица 1. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших висмодегиб

Очень часто	Часто	Частота неизвестна
<i>Эндокринные нарушения</i>		
		преждевременное половое созревание ⁴
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
снижение аппетита	дегидратация	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
дисгевзия (искажение вкусовых восприятий)	гипогевзия	
агевзия		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		

Очень часто	Часто	Частота неизвестна
тошнота	боль в верхней части живота	
диарея	боль в животе	
запор		
рвота		
диспепсия		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
	повышение активности печеночных ферментов ²	лекарственное поражение печени ⁵
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
алопеция	выпадение бровей и ресниц	синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз ⁶
зуд	нарушение роста волос	лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) ⁶
сыпь		острый генерализованный экзантематозный пустулез ⁶
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>		
мышечные спазмы	боль в спине ³	преждевременное закрытие эпифизарных зон роста ⁴
артралгия	костно-мышечная боль в груди ³	
боль в конечностях	миалгия ³	
	боль в боку ³	
	костно-мышечная боль ³	
	повышение активности креатинфосфокиназы в крови ³	
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		
аменорея ¹		
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
снижение массы тела	слабость	
усталость		
боль		
Выше представлены нежелательные реакции всех степеней тяжести – в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI-CTCAE) версия 3.0, если не указано иное.		

Очень часто	Часто	Частота неизвестна
¹ Из 138 пациентов с распространенной базальноклеточной карциномой было 10 женщин с детородным потенциалом. Среди этих женщин у 3 пациенток (30 %) наблюдалась аменорея. MedDRA – медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности. ² Включает предпочтительные термины: нарушение лабораторных показателей функции печени, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности печеночных ферментов. ³ Наблюдалось у пациентов в пострегистрационном исследовании с 1215 пациентами, подходящими для оценки профиля безопасности. ⁴ При пострегистрационном применении сообщалось об отдельных клинических случаях у пациентов с медулlobластомой (см. раздел 4.4). ⁵ При пострегистрационном применении сообщалось о лекарственном поражении печени. ⁶ При пострегистрационном применении сообщалось о случаях развития тяжелых кожных нежелательных реакций у пациентов, включая синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез.		

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий

им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

При использовании висмодегиба в дозе, в 3,6 раза превышающей рекомендованную суточную дозу (150 мг), не наблюдалось повышения концентрации препарата в плазме или усиления токсичности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, другие противоопухолевые средства; ингибиторы сигнального пути Hedgehog.

Код АТХ: L01XJ01.

Механизм действия

Висмодегиб – это низкомолекулярный пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog. Активация сигнального пути Hedgehog через белок SMO (Smoothed

transmembrane protein, трансмембранный белок Smoothened) 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Было проведено одно международное одnogрупповое многоцентровое открытое исследование с 2 когортами [SHH4476g (NCT00833417)], в котором принимали участие 104 пациента с метастатической базальноклеточной карциномой (n=33) или местнораспространенной базальноклеточной карциномой (n=71). У пациентов с местнораспространенной базальноклеточной карциномой должны были присутствовать очаги поражения, которые рецидивировали после лучевой терапии, кроме тех случаев, когда лучевая терапия была противопоказана или нецелесообразна (например, синдром Горлина; ограничения из-за расположения опухоли или кумулятивной дозы предшествующей лучевой терапии), и, если очаги поражения были либо неоперабельными, либо хирургическая резекция привела бы к значительной деформации.

Пациенты должны были получать висмодегиб в дозе 150 мг внутрь один раз в сутки до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Основным показателем эффективности была частота объективного ответа (ЧОО), которая оценивалась независимым экспертным центром (НЭЦ). В когорте метастатической базальноклеточной карциномы ответ опухоли оценивали в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, критерии оценки ответа для солидных опухолей), версия 1.0. В когорте местнораспространенной базальноклеточной карциномы оценка ответа опухоли включала измерение внешне доступной опухоли (включая рубец) и оценку изъязвлений по фотографиям, рентгенологическую оценку целевых очагов поражения (при необходимости) и биопсию опухоли. Для получения объективного ответа у пациентов с местнораспространенной базальноклеточной карциномой требовалось наличие хотя бы одного из следующих критериев и отсутствие любого критерия прогрессирования заболевания: (1) уменьшение размера очага поражения на $\geq 30\%$ (сумма наибольших диаметров (SLD, sum of the longest diameter)) относительно исходного значения целевых очагов поражения, определенное рентгенологическим методом; (2) уменьшение SLD на $\geq 30\%$ относительно исходного значения для внешне видимых размеров целевых очагов поражения; (3) полное разрешение изъязвлений во всех целевых очагах поражения. Полный ответ определялся как объективный ответ (согласно

вышеприведенному определению) без остаточных клеток базальноклеточной карциномы в образцах биоптата опухоли. Прогрессирование заболевания определялось как любое из следующих событий: (1) увеличение SLD на $\geq 20\%$ от наименьшего значения в целевых очагах поражения (по данным рентгенологического исследования или по внешним признакам); (2) новые изъязвления в целевых очагах поражения, сохраняющиеся без признаков заживления в течение не менее 2 недель; (3) новые очаги поражения по результатам рентгенологической оценки или медицинского осмотра; (4) прогрессирование нецелевых очагов поражения по критериям RECIST.

Из 104 включенных в исследование пациентов, 96 пациентов подходили для оценки ЧОО. У 21 % пациентов был диагноз синдром Горлина. Медиана возраста в популяции для оценки эффективности составляла 62 года (46 % пациентов были в возрасте от 65 лет), 61 % пациентов были мужчинами, 100 % пациентов были представителями европеоидной расы. В когорте метастатической базальноклеточной карциномы ($n=33$) 97 % пациентов ранее получали лечение, включая хирургическое вмешательство (97 %), лучевую терапию (58 %) и системную терапию (30 %). В когорте местнораспространенной базальноклеточной карциномы ($n = 63$), 94 % пациентов ранее получали лечение, включая хирургическое вмешательство (89 %), лучевую терапию (27 %) и системную/местную терапию (11 %). Медиана продолжительности лечения составляла 10,2 месяцев (диапазон: 0,7–18,7 месяцев).

Результаты оценки эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты оценки эффективности висмодегиба в исследовании SHN4476g¹ у подходящих для оценки пациентов

	Метастатическая базальноклеточная карцинома (n = 33)	Местнораспространенная базальноклеточная карцинома (n = 63)
НЭЦ ² -Подтвержденная ЧОО, n (%)	10 (30.3)	27 (42.9)
(95 % ДИ)	(15.6, 48.2)	(30.5, 56.0)
Полный ответ ³	0 (0,0)	13 (20.6)
Частичный ответ	10 (30.3)	14 (22,2)
Медиана длительности ответа	7.6	7.6
(месяцы) (95 % ДИ ⁵)	(5.6, НО ⁴)	(5.7, 9.7)

¹ Пациенты с диагнозом базальноклеточная карцинома, подтвержденным независимым патологоанатомом, получившие как минимум 1 дозу висмодегиба.

² НЭЦ = независимый экспертный центр

³ Для пациентов с местнораспространенной базальноклеточной карциномой полный ответ определяли, как объективный ответ без остаточных клеток базальноклеточной карциномы в образцах биоптата опухоли.

⁴НО = Не поддается определению

⁵ДИ = Доверительный интервал

Влияние на электрокардиографические параметры

Подробное исследование корригированного интервала QT (QTc) у 60 здоровых добровольцев показало, что висмодегиб в терапевтической дозе не влияет на QTc.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Распределение

Объем распределения висмодегиба – от 16,4 до 26,6 л. Висмодегиб в клинически значимых концентрациях обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови человека (97 %) *in vitro*. Висмодегиб связывается как с альбумином плазмы, так и с альфа-1-кислым гликопротеином. Процесс связывания с альфа-1-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 альфа-1-кислого гликопротеина в плазме: изменения концентрации альфа-1-кислого гликопротеина и общего количества висмодегиба в плазме происходят параллельно, а концентрация несвязанного висмодегиба в плазме неизменно низка.

Биотрансформация

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 цитохрома P450 (CYP2C9 и CYP3A4/5).

Элиминация

После перорального приема одной дозы висмодегиба наблюдается следующий

фармакокинетический профиль: концентрация висмодегиба в плазме крови поддерживается на постоянном уровне, а рассчитанный конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12 дней.

При продолжительном приеме висмодегиба один раз в день его фармакокинетика, по-видимому, нелинейна. При приеме одной дозы равновесные концентрации 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 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.

Почечная недостаточность

Препарат выводится почками в незначительных количествах (< 5 %), следовательно, маловероятно, что нарушение функции почек клинически значительно влияет на фармакокинетику висмодегиба. На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров у пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) с учетом площади поверхности тела 50–80 мл/мин, n=58), средней (КК с учетом площади поверхности тела 30–50 мл/мин, n=16) и тяжелой (КК с учетом площади поверхности тела < 30 мл/мин, n=1) степени функция почек не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику висмодегиба.

Печеночная недостаточность

Основные пути выведения висмодегиба включают печеночный метаболизм и билиарную/кишечную секрецию. Результаты клинического исследования показали, что фармакокинетические показатели висмодегиба у пациентов с нарушением функции печени легкой (n=8), средней (n=6) и тяжелой (n=3) степени были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальной функцией печени (n=9) (см. раздел 4.2).

Степень нарушения функции печени определяли на основании активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации общего билирубина (ОБ) в соответствии с критериями NCI-ODWG: легкая степень ($ОБ \leq$ верхней границы нормы (ВГН), $АСТ > ВГН$ или $ВГН < ОБ \leq 1,5 \times ВГН$, любая активность АСТ); средняя степень ($1,5 \times ВГН < ОБ < 3 \times ВГН$, любая активность АСТ); тяжелая степень ($3 \times ВГН < ОБ < 10 \times ВГН$, любая активность АСТ).

Лица пожилого возраста

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

Пол

На основании популяционного фармакокинетического анализа комбинированных данных, полученных у 121 мужчины и 104 женщин, пол не влияет на фармакокинетику висмодегиба.

Расовая принадлежность

Данные по фармакокинетике у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, ограничены. Поскольку количество пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, составляло менее 3 % от общего количества пациентов (6 пациентов негроидной расы, 219 пациентов европеоидной расы), раса не оценивалась как ковариата в популяционном фармакокинетическом анализе.

Дети

Данные о фармакокинетике висмодегиба у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинический профиль безопасности висмодегиба оценивали у мышей, крыс и собак.

Токсичность при повторном введении

В целом, переносимость висмодегиба в рамках исследований токсичности при повторном введении у крыс и собак была ограничена неспецифичными проявлениями токсичности, включая замедление прироста массы тела и снижение потребления корма.

Дополнительные результаты при клинически значимой экспозиции включали изменения фекалий; подергивания скелетных мышц или тремор; отек, фолликулярный гиперкератоз и воспаление подушечек лап; повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Снижение уровней гематокрита или тромбоцитов наблюдалось у некоторых собак при клинически значимой экспозиции, однако у животных, подвергшихся воздействию препарата, отсутствовали данные о первичном воздействии на костный мозг.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности проводили на мышах и крысах. Канцерогенный потенциал определяли только у крыс, и он был ограничен доброкачественными опухолями волосяных фолликулов, включая пиломатрикомы и кератоакантомы, при экспозиции соответственно

$\geq 0,1$ - и $\geq 0,6$ -кратном $AUC_{(0-24 \text{ ч})}$ в равновесном состоянии при применении в рекомендованной дозе для человека. Ни у одного из исследованных видов не было выявлено злокачественных опухолей. В клинических исследованиях висмодегиба не сообщалось о доброкачественных опухолях волосяных фолликулов, и значимость данного результата для человека неясна.

Мутагенность

Отсутствовали данные о генотоксичности при проведении анализов *in vitro* (теста Эймса на обратную мутацию у бактерий и анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека) или при проведении микроядерного теста на клетках костного мозга крыс *in vivo*.

Фертильность

В рамках специального исследования влияния висмодегиба на фертильность у крыс продолжительностью 26 недель наблюдалось значительное увеличение абсолютной массы семенных пузырьков и уменьшение абсолютной массы предстательной железы. Кроме того, отношение массы органа к конечной массе тела значительно увеличилось для придатка яичка, хвоста придатка яичка, семенников и семенных пузырьков. В рамках этого же исследования отсутствовали гистопатологические изменения репродуктивных органов самцов и влияние на конечные точки фертильности у самцов, включая процент подвижности сперматозоидов, наблюдаемый при дозе 100 мг/кг/сут в конце применения препарата или во время фазы восстановления (соответствует 1,3-кратному значению $AUC_{(0-24 \text{ ч})}$ в равновесном состоянии при применении в рекомендованной дозе для человека). Кроме того, в исследованиях общей токсичности висмодегиба длительностью до 26 недель на половозрелых крысах и собаках не наблюдалось влияния на репродуктивные органы самцов. Увеличение количества дегенерирующих эмбриональных клеток и гипоспермия у половозрелых собак, наблюдаемые при применении дозы ≥ 50 мг/кг/сут в рамках исследования общей токсичности продолжительностью 4 недели, не имели определенной связи с висмодегибом.

В рамках специального исследования влияния висмодегиба на фертильность у крыс продолжительностью 26 недель наблюдалось связанное с висмодегибом влияние на репродуктивные органы самок при дозе 100 мг/кг/сут сразу после окончания лечения, включая снижение имплантации зародышей, увеличение процента предимплантационных потерь и уменьшение количества самок с жизнеспособными эмбрионами. Через 16 недель периода восстановления такие результаты не наблюдались. Соответствующие гистопатологические изменения не наблюдались. Экспозиция у самок крыс при дозе 100 мг/кг соответствует 1,2-кратному значению $AUC_{(0-24 \text{ ч})}$ в равновесном состоянии при

применении в рекомендованной дозе для человека. Кроме того, в рамках исследования общей токсичности висмодегиба продолжительностью 26 недель наблюдалось уменьшение количества желтых тел при дозе 100 мг/кг/сут; влияние не было обратимо к концу периода восстановления продолжительностью 8 недель.

Тератогенность

В рамках исследования эмбриофетальной токсичности, в котором беременным крысам вводили висмодегиб каждые сутки во время органогенеза, висмодегиб проникал через плаценту и оказывал тяжелое токсическое действие на эмбрион. Нарушения развития, включая кранио-фасциальные аномалии, несращение промежности и отсутствие и (или) сращение пальцев, наблюдались у плодов при введении дозы самкам, соответствующей 20 % типичной экспозиции в равновесном состоянии у пациентов, кроме того, при более высоких дозах наблюдалась 100 % летальность эмбриона.

Постнатальное развитие

Специальных исследований по оценке возможного влияния висмодегиба на постнатальное развитие не проводили. Однако в рамках исследований токсичности на крысах наблюдались необратимые дефекты роста зубов и преждевременное закрытие эпифизарной зоны роста в бедренной кости при клинически значимой экспозиции, что представляет риск для постнатального развития.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон

Натрия лаурилсульфат

Тальк

Магния стеарат

Капсула твердая желатиновая

Корпус капсулы

Титана диоксид (E171)

Желатин

Крышка капсулы

Титана диоксид (E171)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 7 или 28 капсул в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 4 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Утилизация

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Утилизация неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28, 8-800-777-86-04

Электронная почта: reception@promo-med.ru, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ВИСМОДЕГИБ-ПРОМОМЕД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>