

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

ERIVEDGE[®], 150 mg, kapsule, tvrde

INN: vismodegib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg vismodegiba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Svaka kapsula sadrži 71,5 mg laktoze, monohidrata.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Neprovidna želatinska kapsula veličine 1, sa telom ružičaste boje i kapom sive boje. Oznaka "150 mg" je odštampana crnim mastilom na telu kapsule, dok je oznaka "VISMO" odštampana crnim mastilom na kapi kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ERIVEDGE je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa:

- simptomatskim metastatskim karcinomom bazalnih ćelija
- lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija, kod kojih nije indikovano hirurško lečenje ili radioterapija (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek ERIVEDGE sme da se propisuje samo od strane ili pod nadzorom lekara specijaliste s iskustvom u lečenju odobrene indikacije.

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula od 150 mg jednom dnevno.

Propuštene doze

Ako propuste dozu leka, pacijente treba uputiti da ne uzimaju propuštenu dozu nego da nastave sa uzimanjem leka prema uobičajenom rasporedu koji sleduje.

Trajanje lečenja

U kliničkim ispitivanjima, lečenje lekom ERIVEDGE nastavljeno je do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. U zavisnosti od individualne podnošljivosti, bili su dopušteni prekidi u lečenju do najviše 4 sedmice.

Potrebno je redovno procenjivati korist daljeg lečenja, pri čemu se optimalno trajanje terapije razlikuje kod svakog pacijenta ponaosob.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (videti odeljak 5.2). Od ukupno 138 pacijenata koji su učestvovali u 4 klinička ispitivanja leka ERIVEDGE u lečenju uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija, približno 40% pacijenata bilo je u starosnoj dobi od ≥ 65 godina i nisu primećene razlike u bezbednosti i efikasnosti leka između njih i mlađih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Ne očekuje se da će blago i umereno oštećenje funkcije bubrega uticati na eliminaciju vismodegiba i nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze. Veoma malo podataka je dostupno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti kako bi se uočile eventualne neželjene reakcije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, na osnovu definisanih kriterijuma za oštećenje funkcije jetre donetih od strane Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCL-ODWG):

- blago: ukupni bilirubin (TB) \leq gornja granica normalnih vrednosti (ULN), aspartat aminotransferaza (AST) $>$ ULN ili $ULN < TB \leq 1,5 \times ULN$, uz bilo koju vrednost AST
- umereno: $1,5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$, uz bilo koju vrednost AST
- teško: $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$, uz bilo koju vrednost AST (videti odeljak 5.2)

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka ERIVEDGE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Iz bezbedosnih razloga (videti odeljke 4.4 i 5.3), ovaj lek se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primene

Lek ERIVEDGE je namenjen za oralnu primenu. Kapsule moraju da se progutaju cele s vodom, sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2). Kapsule ne smeju da se otvaraju, kako bi se izbegla nenamerna izloženost pacijenata i zdravstvenih radnika leku.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnice i dojilje (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Žene u reproduktivnom dobu koje se ne pridržavaju Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Istovremena primena kantariona (*Hypericum perforatum*) (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Smrt embriona/fetusa ili teške urođene mane

Ako se primenjuje kod trudnica, ERIVEDGE može da izazove smrt embriona/fetusa ili teške urođene mane (videti odeljak 4.6). Pokazalo se da su inhibitori Hedgehog (jež) signalnog puta (videti odeljak 5.1), kao što je vismodegib, embriotoksični i/ili teratogeni kod brojnih životinjskih vrsta i da mogu izazvati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja srednje linije i oštećenja ekstremiteta (videti odeljak 5.3). Lek ERIVEDGE ne sme da se uzima u trudnoći.

Žene u reproduktivnom životnom dobu (WCBP)

U Programu sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE, žena u reproduktivnom životnom dobu definiše se kao:

- polno zrela žena
 - koja je imala menstruaciju bilo kada u toku prethodnih 12 uzastopnih meseci,
 - koja nije podvrgnuta histerektomiji ili obostranoj ovarijektomiji ili koja ne boluje od medicinski potvrđenog trajnog prevremenog otkazivanja jajnika,
 - koja nema XY genotip, Turnerov sindrom, ili agenezu materice,
 - kod koje posle antitumorskog lečenja, uključujući i lečenje lekom ERIVEDGE, nastupi amenoreja.

Savetovanje

Za žene u reproduktivnom dobu

Lek ERIVEDGE je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom dobu koje se ne pridržavaju Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE.

Žena u reproduktivnom dobu mora da zna da:

- lek ERIVEDGE ima teratogeni efekat na nerođeno dete,
- ne sme uzimati ERIVEDGE ako je trudna ili namerava da zatrudni,
- mora imati negativan nalaz testa za trudnoću koji obavlja zdravstveni radnik u periodu od 7 dana pre početka lečenja lekom ERIVEDGE,
- mora imati negativan nalaz testa za trudnoću svakog meseca u toku lečenja, čak i ako je došlo do amenoreje,
- ne sme da zatrudni dok uzima ERIVEDGE niti 24 meseca posle uzimanja poslednje doze,
- mora da bude u stanju da se pridržava efektivnih mera kontracepcije,
- mora da koristi 2 metode preporučene kontracepcije (videti odeljak "Kontracepcija" u nastavku i odeljak 4.6) dok uzima lek ERIVEDGE, osim ako ne odluči da se uzdržava od polnih odnosa (apstinencija),
- mora da obavesti zdravstvenog radnika ako se u toku lečenja ili u roku od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze dogodi nešto od sledećeg:
 - ako zatrudni ili iz bilo kojeg razloga misli da bi mogla biti trudna,
 - ako joj izostane očekivana menstruacija,
 - ako prestane da koristi kontracepciju, osim ako se ne obaveže na uzdržavanje od polnih odnosa (apstinencija),
 - ako u toku lečenja mora da promeni metodu kontracepcije,
- ne sme da doji u toku lečenja lekom ERIVEDGE, kao ni 24 meseca posle uzimanja poslednje doze.

Za muškarce

Vismodegib je prisutan u spermi. Da bi se izbeglo moguće izlaganje fetusa leku u toku trudnoće, muškarac koji je na terapiji lekom ERIVEDGE mora da zna sledeće:

- ako se upusti u nezaštićeni polni odnos sa trudnicom, lek ERIVEDGE može da ima teratogeni efekat na nerođeno dete,
- mora uvek da koristi preporučenu kontracepciju (videti odeljak "Kontracepcija" u nastavku i odeljak 4.6),
- mora da obavesti zdravstvenog radnika ako njegova partnerka zatrudni dok on uzima lek ERIVEDGE ili u periodu od 2 meseca posle uzimanja poslednje doze.

Za zdravstvene radnike

Zdravstveni radnici moraju da edukuju pacijente kako bi oni razumeli i prihvatili sve uslove Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnom dobu

U toku lečenja lekom ERIVEDGE i 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka, žene moraju primenjivati dve metode kontracepcije i to jednu visoko-efikasnu metodu i jednu metodu barijere (videti odeljak 4.6).

Muškarci

U toku lečenja lekom ERIVEDGE i 2 meseca posle uzimanja poslednje doze, muškarac mora uvek da koristi prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) kada ima polni odnos sa partnerkom, čak i ako se pre toga podvrgnuo vazektomiji (videti odeljak 4.6).

Testiranje na trudnoću

Kod žene u reproduktivnom dobu, zdravstveni radnik mora da sprovede test na trudnoću tokom 7 dana pre početka lečenja i svakog meseca u toku lečenja. Testovi na trudnoću moraju da imaju minimalnu osetljivost od 25 mIU/mL, zavisno od dostupnosti na određenom području. Pacijentkinje kod kojih u toku lečenja lekom ERIVEDGE nastupi amenoreja moraju nastaviti sa mesečnim testovima na trudnoću u toku lečenja.

Ograničenja za propisivanje i izdavanje leka ženi u reproduktivnom dobu

Lek ERIVEDGE mora prvi put da se propiše i izda u periodu od najviše 7 dana od negativnog testa na trudnoću (dan testa na trudnoću = dan 1). Rok važenja recepta za ERIVEDGE mora se ograničiti na 28 dana lečenja, a za nastavak lečenja propisuje se novi recept.

Edukativni materijal

U cilju pružanja pomoći zdravstvenim radnicima i pacijentima da izbegnu izloženost embriona i fetusa leku ERIVEDGE, nosilac dozvole za stavljanje leka u promet obezbediće edukativne materijale (Program sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE) u kojima se ističu mogući rizici povezani sa primenom ovog leka.

Efekti na postnatalni razvoj

Kod pacijenata koji su bili izloženi leku ERIVEDGE prijavljeno je prevremeno spajanje epifiza. Zbog dugog poluvremena eliminacije leka, spajanje može da se dogodi ili progredira nakon prestanka primene leka. Kod životinjskih vrsta, vismodegib izaziva teške ireverzibilne promene zuba u razvoju (degeneracija/nekroza odontoblasta, formiranje cista ispunjenih tečnošću u zubnoj pulpi, okoštavanje korenskog kanala i krvarenje) kao i zatvaranje epifizne ploče rasta. Ti nalazi ukazuju na mogući rizik od niskog rasta i deformacije zuba kod odojčadi i dece (videti odeljak 5.3).

Donacija krvi

Pacijenti ne smeju da daju krv u toku lečenja lekom ERIVEDGE niti 24 meseca posle uzimanja poslednje doze.

Donacija sperme

Muškarci ne smeju davati spermu dok uzimaju ERIVEDGE i 2 meseca posle poslednje doze.

Interakcije

Treba izbegavati istovremeno lečenje snažnim CYP induktorima (npr. rifampicinom, karbamazepinom ili fenitoinom) jer se ne može isključiti rizik od smanjenih koncentracija u plazmi i smanjene efikasnosti vismodegiba (videti i odeljak 4.5).

Planocelularni karcinom kože

Kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija postoji povećan rizik od razvoja planocelularnog karcinoma kože. Slučajevi planocelularnog karcinoma kože prijavljeni su kod pacijenata s uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija lečenih lekom ERIVEDGE. Nije utvrđeno da li je planocelularni karcinom kože povezan sa lečenjem ovim lekom. Zato je u toku lečenja lekom ERIVEDGE neophodno rutinski pratiti sve pacijente, a planocelularni karcinom kože lečiti u skladu sa zdravstvenim standardima.

Dodatne mere opreza

Pacijentima je potrebno naglasiti da ovaj lek nikada ne smeju dati drugoj osobi. Po završetku lečenja pacijent se mora odmah pobrinuti za neiskorišćene kapsule u skladu sa lokalnim propisima (ako je primenjivo, npr. vratiti kapsule svome farmaceutu ili lekaru).

Pomoćne supstance

Lek ERIVEDGE kapsule sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno- galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti istovremeno primenjenih lekova na vismodegib

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i lekova koji povećavaju pH. Rezultati iz jedne kliničke studije pokazuju smanjenje koncentracije nevezanog vismodegiba za 33% nakon 7 dana istovremene terapije sa 20 mg rabeprazola (inhibitor protonске pumpe), koji je primenjivan 2 sata nakon svake primene vismodegiba. Ne očekuje se da će ova interakcija biti klinički značajna.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i CYP450 inhibitora. Rezultati iz jedne kliničke studije pokazuju povećanje koncentracije nevezanog vismodegiba za 57% nakon 7 dana istovremene terapije sa 400 mg flukonazola dnevno (umeren inhibitor CYP2C9), ali se ne očekuje da će ova interakcija biti klinički značajna. Itrakonazol (snažan inhibitor CYP3A4) u dozi od 200 mg dnevno, nije uticao na PIK_{0-24h} nakon 7 dana istovremene terapije kod zdravih dobrovoljaca.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i P-gp inhibitora. Rezultati iz jedne kliničke studije nisu pokazali klinički značajnu interakciju između vismodegiba i itrakonazola (snažan inhibitor P-glikoproteina) kod zdravih dobrovoljaca.

Kada se vismodegib primenjuje sa induktorima CYP enzima (rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, kantarionom), izloženost vismodegibu može biti smanjena (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Efekti vismodegiba na istovremeno primenjene lekove

Steroidni kontraceptivi

Rezultati ispitivanja interakcija lekova sprovedenog kod onkoloških pacijenata pokazali su da se sistemska izloženost etinilestradiolu i noretindronu ne menja kod istovremene primene s vismodegibom. Međutim, ispitivanje interakcija trajalo je samo 7 dana pa se ne može isključiti mogućnost da bi vismodegib u toku dugotrajnijeg lečenja mogao indukovati enzime koji metabolišu steroidne kontraceptive. Indukcija bi mogla dovesti do smanjenja sistemske izloženosti steroidnim kontraceptivima i tako smanjiti efikasnost kontracepcije.

Efekti na specifične enzime i transportere

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da vismodegib može delovati kao inhibitor proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lekove (BCRP). Podaci o interakcijama *in vivo* nisu dostupni. Ne može se isključiti mogućnost da bi vismodegib mogao povećati izloženost lekovima koje taj protein prenosi, poput rosuvastatina, topotekana i sulfasalazina. Istovremena primena treba da se sprovodi uz oprez, a može biti potrebno i prilagođavanje doze.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i CYP450 supstrata. CYP2C8 je *in vitro* bio najosetljivija CYP izoforma na inhibitorno dejstvo vismodegiba. Međutim, rezultati ispitivanja interakcija lekova sprovedenog kod onkoloških pacijenata pokazali su da se sistemska izloženost roziglitazonu (supstrat CYP2C8) ne menja pri istovremenoj primeni s vismodegibom. Stoga se može isključiti inhibitorno dejstvo vismodegiba na CYP enzime *in vivo*.

Vismodegib je, *in vitro* inhibitor OATP1B1. Ne može se isključiti da vismodegib može da poveća izloženost supstratima OATP1B1, npr. bosentan, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valsartan i statini. Posebnu pažnju treba obratiti ukoliko se vismodegib primenjuje u kombinaciji sa bilo kojim statinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom dobu

Zbog rizika od smrti embriona/fetusa ili teških urođenih mana prouzrokovanih vismodegibom, žene koje uzimaju lek ERIVEDGE ne smeju biti trudne niti zatrudneti u toku lečenja i u periodu od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Lek ERIVEDGE je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom dobu koje se ne pridržavaju Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE.

U slučaju trudnoće ili izostanka menstruacije

Ako pacijentkinja zatrudni, ako joj izostane menstruacija ili iz bilo kojeg razloga sumnja da bi mogla biti trudna, mora odmah o tome obavestiti svog lekara.

Dok se ne uradi medicinska procena i dobije potvrda, treba pretpostaviti da trajan izostanak menstruacije u toku lečenja leka ERIVEDGE ukazuje na trudnoću.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom dobu

Žena u reproduktivnom dobu mora biti u stanju da se pridržava efikasnih mera kontracepcije. U toku lečenja lekom ERIVEDGE i 24 meseca posle uzimanja poslednje doze pacijentkinja mora koristiti dve metode preporučene kontracepcije odnosno jednu visoko-efikasnu metodu i jednu metodu barijere. Žena u reproduktivnom dobu kojoj su menstruacije neredovne ili ih uopšte nema mora pratiti sve savete o efikasnoj kontracepciji.

Muškarci

Vismodegib je prisutan u spermi. Da bi se izbegla moguća izloženost fetusa leku za vreme trudnoće, u toku lečenja lekom ERIVEDGE i 2 meseca posle uzimanja poslednje doze, muškarci moraju uvek da koriste prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) kada imaju polni odnos sa partnerkom, čak i ako su se pre toga podvrgnuli vazektomiji.

Preporučene metode visoke efikasnosti:

- hormonska depo injekcija,
- podvezivanje jajovoda,
- vazektomija,
- intrauterinski ulošci.

Preporučene metode barijere:

- bilo koji prezervativ za muškarce (po mogućnosti sa spermicidom),
- dijafragma (po mogućnosti sa spermicidom).

Trudnoća

Kad se primenjuje kod trudnica, lek ERIVEDGE može izazvati smrt embriona/fetusa ili teške urođene mane (videti odeljak 4.4). Pokazalo se da su inhibitori Hedgehog signalnog puta (videti odeljak 5.1), kao što je vismodegib, embriotoksični i/ili teratogeni kod brojnih životinjskih vrsta i mogu izazvati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja srednje linije i oštećenja ekstremiteta (videti odeljak 5.3). U slučaju trudnoće kod žene koja uzima lek ERIVEDGE, lečenje se mora odmah prekinuti.

Dojenje

Nije poznato u kojoj se meri vismodegib izlučuje u majčino mleko. Budući da lek ERIVEDGE može izazvati teška razvojna oštećenja, žene ne smeju da doje u toku lečenja ni 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Plodnost

Terapija lekom ERIVEDGE može dovesti do smanjenja plodnosti kod žena (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li je smanjenje plodnosti reverzibilno. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima u kojima su učestvovalе žene

u reproduktivnom dobu primećena je amenoreja (videti odeljak 4.8). Sa ženama u reproduktivnom periodu potrebno je pre početka lečenja lekom ERIVEDGE, porazgovarati o mogućnostima očuvanja plodnosti.

Smanjenje plodnosti se ne očekuje kod muškaraca (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ERIVEDGE ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije leka koje su se javile kod $\geq 30\%$ pacijenata bila su: grčevi mišića (74,6%), alopecija (65,9%), disgeuzija (58,7%), smanjena telesna masa (50,0%), umor (47,1%), mučnina (34,8%) i dijareja (33,3%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prikazane su u nastavku u Tabeli 1 prema klasi sistema organa i apsolutnoj učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); veoma retko ($< 1/10,000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru iste grupe učestalosti neželjene reakcije na lek prikazane su od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Bezbednost leka ERIVEDGE procenjena je u kliničkim ispitivanjima u kojima je učestvovalo 138 pacijenata lečenih zbog uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija, koji uključuje i metastatski karcinom bazalnih ćelija i lokalno uznapredovali karcinom bazalnih ćelija. U četiri otvorena klinička ispitivanja faze I i II pacijenti su primili najmanje jednu dozu monoterapije lekom ERIVEDGE u dozama od ≥ 150 mg. U kliničkim ispitivanjima doze > 150 mg nisu rezultirale višom koncentracijom leka u plazmi, a pacijenti koji su primali doze > 150 mg uključeni su u analizu. Osim toga, bezbednost leka je bila procenjivana i u studiji nakon dobijanja dozvole za lek, u kojoj je učestvovalo 1215 pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija koji su lečeni dozom od 150 mg i kod kojih je bilo moguće proceniti bezbednost primene. Primećen bezbednosni profil bio je podjednak i kod pacijenata s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija i kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija, i kroz kliničke studije, kao što je opisano u nastavku.

Tabela 1 Neželjene reakcije koje se javljaju kod pacijenata lečenih lekom ERIVEDGE u kliničkim ispitivanjima

MedDRA organski sistem	Veoma često	Često	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjen apetit	dehidracija	
Poremećaj nervnog sistema	disgeuzija, ageuzija	hipogeuzija	
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, proliv, konstipacija, povraćanje, dispepsija	bol u gornjem delu abdomena, bol u abdomenu	

Hepatobilijarni poremećaji		povećane vrednosti enzima jetre**	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija, pruritus, osip	madaroza, abnormalan rast dlake	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	grčevi u mišićima, artralgiya, bol u ekstremitetima	bol u leđima, mišićno-koštana bol u grudima, mijalgija, bol u slabinama, mišićno-koštani bol, povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi ***	Prevrtemo spajanje epifiza ****
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	amenoreja*		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	smanjenje telesne mase, umor, bol	astenija	

Sve prijave zasnivaju se na neželjenim reakcijama na lek bilo kojeg stepena prema verziji 3.0 Opštih terminoloških kriterijuma za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, osim ako nije drugačije navedeno.

*Od 138 pacijenata s uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija njih 10 bile su žene u reproduktivnom dobu. Među tim ženama amenoreja je primećena kod 3 pacijenta (30%).

MedDRA = Medicinski rečnik za regulatorne poslove.

**Uključuje preferirane pojmove: neuobičajene vrednosti testova funkcije jetre, povišene vrednosti bilirubina u krvi, povišene vrednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrednosti alkalne fosfataze, povišene vrednosti enzima jetre.

*** Primećeno kod pacijenata tokom studije nakon dobijanja dozvole za lek, koja je obuhvatila 1215 pacijenata kod kojih se mogla proceniti bezbednost primene.

****Prijavljeni su individualni slučajevi kod pacijenata sa meduloblastomom tokom primene nakon dobijanja dozvole za lek (videti odeljak 4.4.)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Lek ERIVEDGE je primenjivan u dozama 3,6 puta većim od preporučene doze od 150 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima nisu primećene povećane koncentracije vismodegiba u plazmi, kao ni povećanje toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; Ostali antineoplastici

ATC šifra: L01XX43

Mehanizam dejstva

Vismodegib predstavlja oralno dostupan niskomolekularni inhibitor Hedgehog signalnog puta. Prenos signala Hedgehog signalnim putem preko transmembranskog proteina Smoothed (SMO) dovodi do aktivacije transkripcijskih faktora onkogeno eksprimiranih u gliomima (GLI) i njihovog premeštanja u jedro i indukcije ciljnih gena Hedgehog signalnog puta. Mnogi od ovih gena uključeni su u proliferaciju, preživljavanje i diferencijaciju ćelija. Vismodegib se vezuje za protein SMO i inhibira ga, blokirajući tako prenos signala Hedgehog signalnim putem.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pivotalna studija ERIVANCE BCC (SHH4476g) je međunarodno, multicentrično ispitivanje s jednom grupom i 2 kohorte. Metastatski karcinom bazalnih ćelija bio je definisan kao karcinom bazalnih ćelija koji se proširio s kože u druge delove tela, uključujući limfne čvorove, pluća, kosti i/ili unutrašnje organe. Pacijenti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija imali su kožne lezije koje nisu bile za hirurško lečenje (inoperabilne, višestruko recidivirajuće lezije kod kojih se kurativna resekcija ne smatra verovatnom ili kod kojih bi hirurški zahvat rezultirao znatnom deformacijom ili bolešću), a radioterapija je bila neuspešna, kontraindikovana ili neprihvatljiva. Pre uključivanja u ispitivanje histološki je potvrđena dijagnoza karcinoma bazalnih ćelija. U ispitivanju su mogli učestvovati pacijenti s Gorlinovim sindromom koji su imali barem jednu leziju uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija i koji su zadovoljavali kriterijume za uključivanje. Pacijenti su lečeni lekom ERIVEDGE u peroralnoj dozi od 150 mg na dan.

Medijana starosne dobi populacije u kojoj se mogla oceniti efikasnost iznosila je 62 godine (46% pacijenta imalo je najmanje 65 godina). Među ispitanicima je bilo 61% muškaraca, a svi su ispitanici (100%) bili belci. U kohorti pacijenata obolelih od metastatskog karcinoma bazalnih ćelija prethodno je lečeno 97% pacijenata: hirurškim zahvatom (97%), radioterapijom (58%) i sistemskim lečenjem (30%). U kohorti pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija (n = 63) prethodno je lečeno 94% pacijenata: hirurškim zahvatom (89%), radioterapijom (27%) i sistemskim/topikalnim lečenjem (11%). Medijana trajanja lečenja iznosila je 12,9 meseci (raspon od 0,7 do 47,8 meseci).

Primarni ishod bila je stopa objektivnog odgovora prema proceni nezavisnog ocenjivačkog tela, kako je prikazano u Tabeli 2. Objektivni odgovor definisan je kao potpuni ili delimični odgovor utvrđen na dve uzastopne procene u razmaku od najmanje 4 sedmice. U kohorti pacijenata obolelih od metastatskog karcinoma bazalnih ćelija tumorski odgovor procenjen je u skladu s verzijom 1.0 Kriterijuma za procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST kriterijumi). U kohorti pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija tumorski odgovor procenjen je na osnovu vizuelne procene vidljivog dela tumora i ulceracije, slikovnog prikaza (po potrebi) i biopsije tumora. U kohorti obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija smatralo se da je pacijent odgovorio na lečenje ako je bio zadovoljen barem jedan od sledećih kriterijuma i ako kod pacijenta nije došlo do progresije bolesti:

(1) radiografski utvrđeno smanjenje veličine lezije za $\geq 30\%$ [zbir najdužih prečnika] u odnosu na početnu veličinu ciljnih lezija; (2) smanjenje zbira najdužih prečnika vidljivog spoljašnjeg dela ciljnih lezija za $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrednosti; (3) potpuno povlačenje ulceracije u svim ciljnim lezijama. Ključni podaci sažeti su u Tabeli 2:

Tabela 2 Podaci o efikasnosti leka ERIVEDGE iz ispitivanja SHH4476g (prema proceni nezavisnog ocenjivačkog tela praćenja u trajanju od 21 meseca nakon uključivanja poslednjeg pacijenta i prema proceni istraživača tokom 39 meseci praćenja od uključivanja poslednjeg pacijenta): pacijenti kod kojih je bilo moguće proceniti efikasnost*,†

	Prema proceni nezavisnog ocenjivačkog tela		Prema proceni istraživača	
	Metastatski karcinom bazalnih ćelija (n = 33)	Lokalno uznapredovali karcinom bazalnih ćelija** (n = 63)	Metastatski karcinom bazalnih ćelija (n = 33)	Lokalno uznapredovali karcinom bazalnih ćelija** (n = 63)
Pacijenti s odgovorom	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
95% CI za ukupan odgovor	(19,2 %, 51,8 %)	(35,5 %, 60,6 %)	(30,8%, 66,2 %)	(47,2 %, 71,7 %)
Potpun odgovor	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Delimičan odgovor	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabilna bolest	20	22	14	15
Progresivna bolest ‡	1	8	2	6
Medijana trajanja odgovora (meseći)	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)
Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (meseći)	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)
Medijana ukupnog preživljavanja (meseći)			33,4	NP
(95 % CI)			(18,1, NP)	(NP, NP)
Stopa jednogodišnjeg preživljavanja			78,0 %	93,2 %
(95 % CI)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

NP = ne može se proceniti

* Populaciju pacijenata kod kojih je bilo moguće proceniti efikasnost čine svi uključeni pacijenti koji su primili bilo koju količinu leka ERIVEDGE i kod kojih je interpretacija arhiviranih uzoraka tkiva ili biopsije na početku lečenja od strane nezavisnog patologa bila u skladu sa nalazom karcinoma bazalnih ćelija.

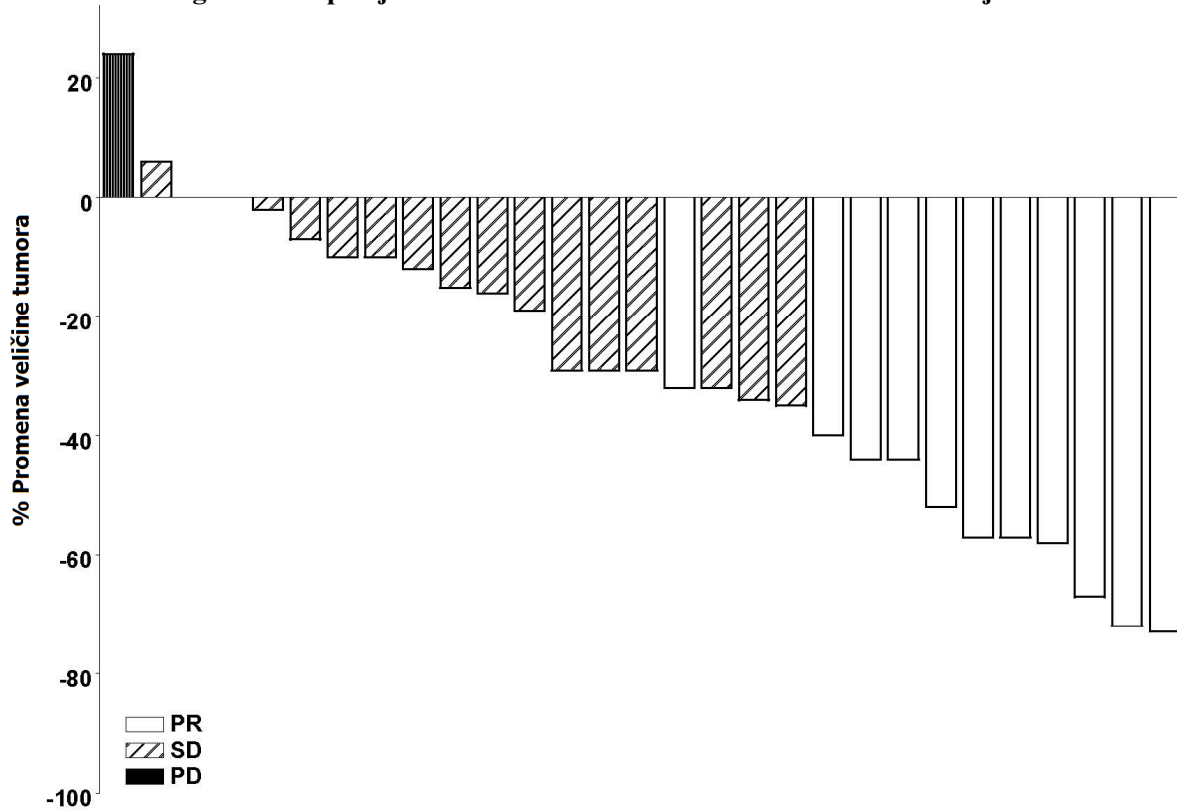
† Podaci koji se ne mogu proceniti/podaci koji nedostaju obuhvataju 1 pacijenta s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija i 4 pacijenta s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija.

‡ Progresijom bolesti u kohorti pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija smatra se ispunjavanje jednog od sledećih kriterijuma: (1) povećanje zbira najdužih prečnika za $\geq 20\%$ u odnosu na najmanju vrednost ciljnih lezija (utvrđeno radiografski ili na osnovu dimenzije vidljivog dela lezije), (2) novonastala ulceracija ciljnih lezija kod koje tokom najmanje 2 sedmice nisu primećeni znakovi zaceljivanja, (3) novonastale lezije utvrđene radiografski ili fizikalnim pregledom, (4) progresija neciljnih lezija u skladu sa RECIST kriterijumima.

**U 54% pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija u 24. nedelji nisu pronađeni histopatološki dokazi karcinoma bazalnih ćelija.

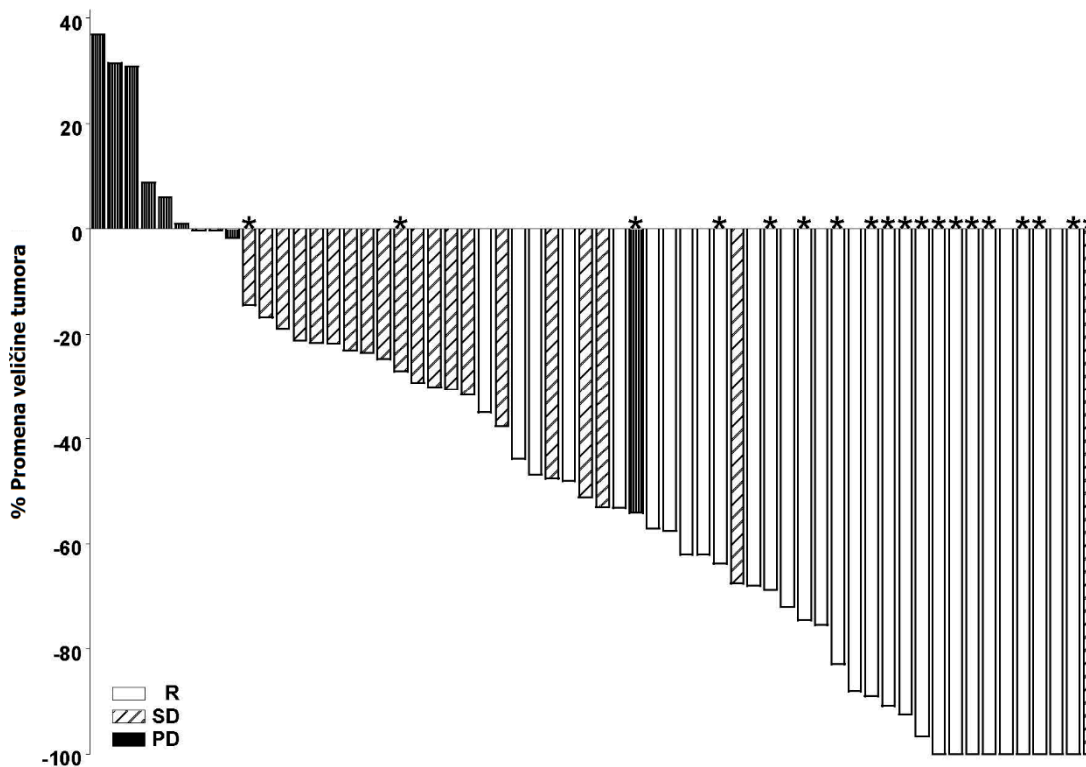
Kao što se može videti iz grafikona prikazanim na Slikama 1 i 2, koji prikazuju maksimalno smanjenje veličine ciljne lezije (lezija) za svakog pojedinog pacijenta, prema proceni nezavisnog ocenjivačkog tela kod većine pacijenata je u obe kohorte došlo do smanjenja tumora.

Slika 1 SHH4476g Kohorta pacijenata s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija



Napomena: Veličina tumora zasniva se na zbiru najdužih dimenzija ciljnih lezija. PD = progresivna bolest, SD = stabilna bolest, PR = delimičan odgovor. Kod 3 pacijenta vrednost najboljeg postotka promene veličine tumora iznosila je 0; oni su na grafikonu prikazani stubovima s najmanjom pozitivnom vrednošću. Četiri pacijenta nisu uključena u grafikon: kod 3 pacijenta sa stabilnom bolešću procena je napravljena samo na osnovu neciljnih lezija, a kod 1 pacijenta procena nije mogla da se napravi.

Slika 2 SHH4476g Kohorta pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija



Napomena: Veličina tumora zasniva se na zbiru najdužih dimenzija ciljnih lezija. PD = progresivna bolest, SD = stabilna bolest, R = odgovor, * = potpuno povlačenje ulceracije(a). Procena odgovora zasnivala se na gore definisanom kompozitnom ishodu. Kod 4 pacijenta nisu izmerene lezije pa oni nisu uključeni u grafikon.

Vreme do maksimalnog smanjenja veličine tumora

Prema proceni nezavisnog ocenjivačkog tela, među pacijentima kod kojih je došlo do smanjenja veličine tumora medijana vremena do maksimalnog smanjenja veličine tumora iznosila je 5,6 meseci kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija i 5,5 meseci kod pacijenata s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija. Prema proceni ispitivača, medijana vremena do maksimalnog smanjenja veličine tumora iznosila je 6,7 meseci kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija i 5,5 meseci kod pacijenata s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija.

Elektrofiziologija srca

Prilikom temeljnog ispitivanja QTc-intervala kod 60 zdravih ispitanika nije primećen efekat terapijskih doza leka ERIVEDGE na QTc-interval.

Rezultati studije nakon dobijanja dozvole za lek

Otvoreno, nekomparativno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II nakon dobijanja dozvole za lek (MO25616) sprovedeno je kod 1232 pacijenta sa uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija, od kojih su se kod 1215 pacijenata mogle proceniti efikasnost i bezbednost u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija (n = 1119) ili metastatskog karcinoma bazalnih ćelija (n = 96). Lokalno uznapredovali karcinom bazalnih ćelija je bio definisan kao kožne lezije koje nisu bile pogodne za hirurško lečenje (inoperabilne ili kod kojih bi hirurški zahvat rezultirao znatnom deformacijom), a kod kojih je radioterapija bila neuspešna ili kontraindikovana. Metastatski karcinom bazalnih ćelija je bio definisan kao histološki potvrđena udaljena metastaza. Pre uključivanja u ispitivanje, dijagnoza metastatskog karcinoma bazalnih ćelija bila je histološki potvrđena. Pacijenti su lečeni lekom Erivedge u oralnoj dnevnoj dozi od 150 mg.

Medijana starosti svih pacijenata bila je 72 godine. Većina pacijenata su bili muškarci (57%): 8% je imalo metastatski karcinom bazalnih ćelija, a 92% lokalno uznapredovali karcinom bazalnih ćelija. U kohorti pacijenata obolelih od metastatskog karcinoma bazalnih ćelija, većina pacijenata je prethodno bila lečena, uključujući hirurški zahvat (91%), radioterapiju (62%) i sistemsku terapiju (16%). U kohorti pacijenata obolelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija, većina pacijenata je prethodno bila lečena,

uključujući hirurški zahvat (85%), radioterapiju (28%) i sistemsku terapiju (7%). Medijana trajanja lečenja svih pacijenata iznosila je 8,6 meseci (raspon od 0 do 44,1 meseca).

Među pacijentima u populaciji s merljivom i histološki potvrđenom bolešću u kojoj se mogla proceniti efikasnost, prema verziji 1.1 RECIST kriterijuma, na lečenje je odgovorilo 68,5% pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija i 36,9% pacijenata sa metastatskim karcinomom bazalnih ćelija. Kod pacijenata sa potvrđenim odgovorom (delimičnim ili potpunim), medijana trajanja odgovora iznosila je 23,0 meseca (95% CI: 20,4; 26,7) u kohorti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija, a 13,9 meseci (95% CI: 9,2; NP) u kohorti s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija. Kompletan odgovor postiglo je 4,8% pacijenata u kohorti s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija i 33,4% pacijenata u kohorti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija. Parcijalni odgovor postiglo je 32,1% pacijenata u kohorti s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija i 35,1% pacijenata u kohorti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka ERIVEDGE u svim podgrupama pedijatrijske populacije s karcinomom bazalnih ćelija (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lek ERIVEDGE je jedinjenje visoke permeabilnosti i male rastvorljivosti u vodi (BCS grupa 2). Srednja vrednost apsolutne bioraspodivnosti (CV %) jedne doze leka iznosi 31,8% (14,5%). Resorpcija je saturabilna, na šta ukazuje činjenica da ne dolazi do proporcionalnog povećanja doze kod izloženosti nakon primene jedne doze leka ERIVEDGE od 270 mg i 540 mg. U klinički značajnim uslovima (stanje dinamičke ravnoteže) hrana ne utiče na farmakokinetiku vismodegiba, pa se lek ERIVEDGE može uzimati nezavisno od obroka.

Distribucija

Volumen distribucije vismodegiba je mali, a kreće se u rasponu od 16,4 do 26,6 L. Vismodegib se pri klinički značajnim koncentracijama *in vitro* u visokom stepenu (97%) vezuje za proteine plazme kod ljudi. Vismodegib se vezuje i za humani serumski albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG). Pri klinički značajnim koncentracijama *in vitro* vezivanje za AAG je saturabilno. *Ex vivo* vezivanje za proteine plazme kod ljudi iznosi > 99%. Koncentracije vismodegiba u strogoj su korelaciji s koncentracijama AAG-a, te postoji uporedna fluktuacija AAG-a i ukupnog vismodegiba tokom vremena, dok je koncentracija neznanog vismodegiba konstantno niska.

Biotransformacija

Vismodegib se eliminiše sporo kombinacijom metabolizma i izlučivanja nepromenjenog leka. Vismodegib se uglavnom nalazi u plazmi i to u koncentracijama koje čine više od 98% ukupnih koncentracija u cirkulaciji (uključujući povezane metabolite). Metabolički putevi vismodegiba kod ljudi uključuju oksidaciju, glukuronidaciju i neuobičajeno cepanje piridinskog prstena. Smatra se da CYP2C9 delimično doprinosi metabolizmu vismodegiba *in vivo*.

Eliminacija

Nakon peroralne primene radioaktivno označene doze vismodegib se resorbuje i sporo uklanja kombinacijom metabolizma i izlučivanja nepromenjenog leka. Najveća količina nepromenjenog leka pronađena je u fecesu (82% primenjene doze), a 4,4% primenjene doze pronađeno je u urinu. Vismodegib i povezani metabolički proizvodi eliminišu se prvenstveno hepatičkim putem.

Čini se da je posle kontinuiranog doziranja jednom na dan farmakokinetika vismodegiba nelinearna zbog saturabilne resorpcije i saturabilnog vezivanja za proteine. Nakon jedne peroralne doze terminalno poluvreme eliminacije vismodegiba iznosi približno 12 dana.

Prividno poluvreme eliminacije vismodegiba u stanju dinamičke ravnoteže procenjuje se na 4 dana uz kontinuirano svakodnevno doziranje. Pri kontinuiranom svakodnevnom doziranju dolazi do trostruko veće akumulacije ukupnih koncentracija vismodegiba u plazmi.

Vismodegib *in vitro* inhibira UGT2B7, a ne može da se isključi ni mogućnost inhibicije *in vivo* u crevima.

Posebne populacije

Starije osobe

Malobrojni su podaci o primeni kod starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija približno 40% pacijenata bilo je u starijem starosnom dobu (≥ 65 godina). Populacione farmakokinetičke analize pokazale su da starosno doba nema klinički značajnog efekta na koncentraciju vismodegiba u stanju dinamičke ravnoteže.

Pol

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize objedinjenih podataka prikupljenih od 121 muškarca i 104 žene, čini se da pol ne utiče na farmakokinetiku vismodegiba.

Rasa

Malobrojni su podaci o primeni leka kod pacijenata koji nisu bele rase. Budući da su ispitanici koji nisu bele rase činili $< 3\%$ ukupne populacije (6 crnaca, 219 belaca), rasa nije procenjena kao kovarijanta u populacionoj farmakokinetičkoj analizi.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Vismodegib se nakon oralne primene u maloj meri izlučuje putem bubrega. Zbog toga se ne očekuje da će blago i umereno oštećenje bubrega imati klinički značajan uticaj na farmakokinetiku vismodegiba. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina [CrCl] na osnovu površine tela: 50-80 mL/min, n=58) i umerenim (klirens kreatinina [CrCL] na osnovu površine tela: 30-50 mL/min, n=16) oštećenjem bubrežne funkcije, utvrđeno je da blago i umereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo klinički značajan uticaj na farmakokinetiku vismodegiba (videti odeljak 4.2). Vrlo malo podataka je dostupno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Glavni putevi eliminacije vismodegiba uključuju metabolizam preko jetre i bilijarno/intestinalno izlučivanje. U kliničkim studijama sa pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre (stepen oštećenja je baziran na nivou AST i ukupnog bilirubina), nakon primene višestrukih doza vismodegiba, pokazano je da je farmakokinetički profil vismodegiba kod pacijenata sa blagim (NCI-ODWG kriterijum, n=6), umerenim (NCI-ODWG kriterijum, n=8) i teškim oštećenjem jetre (NCI-ODWG kriterijum, n=3) bio uporediv sa onim zabeleženim kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (n=9) (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ne postoji dovoljno farmakokinetičkih podataka o primeni kod pedijatrijskih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički profil bezbednosti leka ERIVEDGE procenjen je na miševima, pacovima i psima.

Toksičnost ponovljenih doza

Generalno je podnošljivost leka ERIVEDGE u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na pacovima i psima bila ograničena nespecifičnim manifestacijama toksičnosti koje su uključivale smanjen rast telesne mase i smanjen unos hrane. Dodatni nalazi pri klinički značajnim nivoima izloženosti uključivali su promene u izmetu; tremor ili trzanje skeletnih mišića; alopeciju; oticanje, folikularnu hiperkeratozu i zapaljenje jastučića šape; kao i povećane vrednosti LDL i HDL holesterola. Kod nekih pasa je kod klinički značajnih nivoa izloženosti primećena smanjena vrednost hematokrita ili smanjen broj trombocita; međutim, kod tih životinja nije bilo dokaza primarnog efekta na koštanu srž.

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti sprovedena su na miševima i pacovima. Karcinogeni potencijal uočen je samo kod pacova i bio je ograničen na benigne tumore folikula dlake, uključujući pilomatrikome i keratoakantome gde je PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže bio $\geq 0,1$ -puta odnosno $\geq 0,6$ -puta veći nego nakon primene

preporučene doze kod ljudi. Benigni tumori folikula dlake nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima leka ERIVEDGE i značaj tog nalaza za ljude je nepoznat.

Mutagenost

Nisu pronađeni dokazi genotoksičnosti u testovima *in vitro* (test reverzne mutacije bakterija [Amesov test] i test hromozomske aberacije na ljudskim limfocitima) ni u mikronukleusnim testovima na koštanoj srži pacova *in vivo*.

Plodnost

U studiji sa vismodegibom, koja je ispitivala plodnost kod pacova, u trajanju od 26 nedelja, primećeno je značajno povećanje apsolutne težine semenih kesica i smanjenje apsolutne težine prostate. Pored toga, odnos mase organa u odnosu na ukupnu telesnu masu se značajno povećao za epididimis, rep epididimisa, testise i semene kesice. U istoj studiji nije bilo histopatoloških promena na reproduktivnim organima mužjaka, kao ni efekata na parametre plodnosti kod mužjaka, uključujući procenat pokretnih spermatozoida, pri dozi od 100 mg/kg/dan na kraju faze doziranja i oporavka (kojom se postizao PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže 1,3 puta veći nego nakon primene preporučene doze kod ljudi). Pored toga, u studiji sa vismodegibom u kojoj je ispitivana opšta toksičnost na polno zrelih pacovima i psima, u trajanju do 26 nedelja, nije uočen efekat na reproduktivne organe mužjaka. Za povećanje broja oštećenih polnih ćelija i hipospermiju, koji su primećeni kod polno nezrelih pasa pri primeni doze ≥ 50 mg/kg/dan u ispitivanju opšte toksičnosti u trajanju od 4 nedelje, nije utvrđena povezanost sa primenom vismodegiba.

U studiji sa vismodegibom, koja je ispitivala plodnost kod pacova, u trajanju od 26 nedelja, primećeni su efekti povezani sa primenom vismodegiba na reproduktivne organe ženki pri dozi od 100 mg/kg/dan, odmah nakon prekida lečenja, koji su uključivali smanjenje broja implantacija, povećanje procenta preimplantacionih gubitaka i smanjenje broja ženki sa održivim embrionima. Slični nalazi nisu primećeni nakon perioda oporavka od 16 nedelja. Nisu primećene propratne histopatološke promene. Izloženost ženki pacova pri dozi od 100 mg/kg odgovara vrednosti od 1,2 PIK_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže pri primeni preporučene doze za ljude. Pored toga, u studiji sa vismodegibom, u kojoj je ispitivana opšta toksičnost, primećeno je smanjenje broja žutih tela (corpora lutea) pri dozi od 100 mg/kg/dan; ovaj efekat se do kraja perioda oporavka od 8 nedelja nije pokazao reverzibilnim.

Teratogenost

U istraživanju embriofetalnog razvoja u kojem je kod skotnih ženki pacova doza vismodegiba primenjivana svakodnevno u toku organogeneze, vismodegib je prošao kroz placentu i bio izrazito toksičan za plod. Malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, otvoren perineum i nedostatak prstiju i/ili spojeni prsti, primećeni su kod plodova ženki kod doze koja je odgovarala 20%-tnoj uobičajenoj izloženosti kod pacijenata u stanju dinamičke ravnoteže, dok je pri višim dozama primećena stopostotna (100%) smrtnost embriona.

Postnatalni razvoj

Nisu sprovedena posebna ispitivanja kojima bi se procenio mogući efekat vismodegiba na postnatalni razvoj. Međutim, ireverzibilna oštećenja zuba u rastu i prevremeno zatvaranje epifizne ploče butne kosti primećeno u istraživanjima toksičnosti na pacovima pri klinički značajnim nivoima izloženosti predstavljaju rizik za postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalna
laktoza, monohidrat
natrijum-laurilsulfat
povidon
natrijum-skrobglikolat (tip A)

talk
magnezijum-stearat

Sastav kapsule:

Telo kapsule:

gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
titan-dioksid (E171)
želatin
mastilo

Kapa kapsule:

gvožđe(III)- oksid, crni (E172)
titan-dioksid (E171)
želatin
mastilo

Sastav mastila:

šelak, glazirani
gvožđe(III)- oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca kvadratnog oblika, bele boje od HDPE materijala preko čijeg otvora se nalazi zaštitna folija od Al/poliester materijala u kojoj se nalazi 28 tvrdih kapsula. Boca se zatvara sigurnosnim zatvaračem od polipropilena.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca kvadratnog oblika bele boje zatvorena sigurnosnim zatvaračem od polipropilena i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Lek se uništava u skladu sa važećim propisima i uputstvima za citostatike.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE D.O.O. BEOGRAD, Milutina Milankovića 11a, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02749-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 26.06.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2018.