

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erivedge 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg wismodegibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 71,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Różowa, nieprzezroczysta część główna oznaczona "150 mg" i szara, nieprzezroczysta nakładka oznaczona czarnym napisem "VISMO". Wielkość kapsułki: „rozmiar 1” (wymiary 19,0 x 6,6 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Erivedge jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono:

- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Erivedge powinien być przepisywany wyłącznie przez lub pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w leczeniu choroby stanowiącej zatwierdzone wskazanie.

Dawkowanie

Zalecana dawka: jedna kapsułka 150 mg, przyjmowana raz na dobę.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien zostać poinstruowany by nie przyjmować pominiętej dawki, lecz by przyjąć kolejną dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza.

Okres leczenia

W badaniach klinicznych leczenie produktem Erivedge było kontynuowane aż do wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Możliwe było przerwanie leczenia na okres do 4 tygodni, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Należy regularnie oceniać korzyści płynące z dalszego leczenia, uwzględniając fakt, że optymalny czas leczenia różni się u poszczególnych pacjentów.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2) nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu. Spośród ogólnej liczby 138 pacjentów objętych 4 badaniami klinicznymi dotyczącymi zastosowania produktu Erivedge u chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego, w przybliżeniu 40% stanowili pacjenci w wieku ≥ 65 lat, nie stwierdzono zasadniczych różnic dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności stosowania produktu pomiędzy tą grupą pacjentów i pacjentami w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oczekuje się, aby łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek wpływały na eliminację wismodegibu. W tej grupie pacjentów nie jest wymagana korekta dawki. Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ta populacja chorych wymaga starannego monitorowania w kierunku działań niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim określonym według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (patrz punkt 5.2):

- łagodne: bilirubina całkowita (TB) \leq GGN (górną granicą normy), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) $>$ GGN lub $GGN < TB \leq 1,5 \times GGN$, AspAT dowolna wartość
- umiarkowane: $1,5 \times GGN < TB < 3 \times GGN$, AspAT dowolna wartość
- ciężkie: $3 \times GGN < TB < 10 \times GGN$, AspAT dowolna wartość

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Erivedge u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.

Z powodu zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.4 i 5.3) tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt Erivedge przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki muszą być połknięte w całości z wodą, wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). Kapsułek nie należy w żadnym przypadku otwierać, aby uniknąć niezamierzonej ekspozycji pacjentów i wykwalifikowanego personelu medycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety w ciąży lub kobiety karmiące piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym nieprzestrzegające zaleceń Programu zapobiegania ciąży Erivedge (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe

Produkt Erivedge podawany kobiecie w ciąży może spowodować obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe (patrz punkt 4.6). Inhibitory szlaku zwanego „Hedgehog pathway” (patrz punkt 5.1), do których należy wismodegib odznaczają się udowodnionym działaniem embriotoksycznym i (lub) teratogennym u wielu gatunków zwierząt i mogą spowodować poważne zniekształcenia, w tym wady twarzoczaszki, wady linii pośrodkowej ciała i wady kończyn (patrz

punkt 5.3). Produktu leczniczego Erivedge bezwzględnie nie wolno stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kryteria definiujące kobietę w wieku rozrodczym (ang. WCBP)

Program zapobiegania ciąży Erivedge definiuje kobietę w wieku rozrodczym jako:

- dojrzałą seksualnie osobę płci żeńskiej, która
 - miesiączkowała w dowolnym czasie w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
 - nie została poddana histerektomii lub obustronnemu usunięciu jajników, lub u której nie rozpoznano klinicznie potwierdzonej nieodwracalnej przedwczesnej niewydolności jajników
 - nie stwierdzono u niej genotypu XY, zespołu Turnera lub agenezji macicy
 - przestanie miesiączkować po zastosowaniu leczenia przeciwnowotworowego, w tym leczenia produktem Erivedge.

Porady

Kobiety w wieku rozrodczym

Erivedge jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie przestrzegają zaleceń Programu Zapobiegania Cięży Erivedge.

Kobieta w wieku rozrodczym musi być świadoma, że:

- Erivedge niesie za sobą ryzyko uszkodzenia nienarodzonego dziecka,
- nie może przyjmować Erivedge, jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę,
- musi uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzonego przez wykwalifikowany personel medyczny, w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Erivedge,
- w okresie prowadzenia leczenia musi co miesiąc uzyskiwać negatywny wynik testu ciążowego, nawet jeśli przestanie miesiączkować,
- nie może zajść w ciążę przyjmując produkt Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po zakończeniu terapii,
- musi być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej metody antykoncepcji,
- podczas okresu przyjmowania produktu Erivedge musi stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcyjne (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6), chyba, że zobowiąże się do powstrzymania od współżycia seksualnego (abstynencja),
- musi poinformować członka opiekującego się nią zespołu medycznego w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniżej przedstawionych zdarzeń w okresie leczenia lub podczas 24 miesięcy po jego zakończeniu:
 - pacjentka zajdzie w ciążę lub z dowolnego powodu podejrzewa, że może być w ciąży,
 - w przypadku niewystąpienia oczekiwanego krwawienia miesięcznego,
 - pacjentka przerwie stosowanie antykoncepcji i nie zobowiąże się do powstrzymania od współżycia seksualnego (abstynencji),
 - jeśli zajdzie potrzeba zmiany metody antykoncepcji podczas leczenia.
- nie może karmić piersią w okresie leczenia produktem Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni

Wismodegib przenika do nasienia. W celu uniknięcia potencjalnej ekspozycji płodu podczas ciąży, mężczyzna musi być świadomy, że:

- Erivedge niesie za sobą ryzyko uszkodzenia nienarodzonego dziecka, jeżeli mężczyzna podejmuje współżycie bez odpowiednich zabezpieczeń z ciężarną kobietą,
- Zawsze musi stosować rekomendowaną antykoncepcję (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6).
- Jest zobowiązany poinformować lekarza prowadzącego w przypadku, gdy jego partnerka zajdzie w ciążę w czasie stosowania przez niego produktu Erivedge lub w okresie 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Lekarz prowadzący

Obowiązkiem lekarza jest informowanie pacjentów/pacjentek, tak aby zrozumieli i zaakceptowali wszystkie warunki Programu zapobiegania ciąży Erivedge.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki muszą stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcji, włączając jedną metodę wysoce skuteczną oraz metodę barierową przez okres prowadzenia leczenia produktem Erivedge i 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Mężczyźni

Mężczyźni muszą zawsze stosować prezerwatywę (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne), nawet jeżeli poddali się wcześniej zabiegowi wazektomii, podczas stosunków płciowych z partnerką, przez cały okres przyjmowania produktu Erivedge oraz przez okres 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Testy ciążowe

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie nadzorowanego przez personel medyczny testu ciążowego, który przeprowadza członek zespołu prowadzącego leczenie, w okresie 7 dni przed włączeniem leczenia oraz co miesiąc podczas leczenia. Testy ciążowe powinny odznaczać się czułością wynoszącą co najmniej 25 mIU/ml zależnie od dostępności. U pacjentek, u których w czasie stosowania produktu Erivedge wystąpi brak krwawień miesięczkowych, należy kontynuować wykonywanie comiesięcznych testów ciążowych, dopóki trwa terapia.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku kobietom w wieku rozrodczym

Początkowe przepisanie i wydanie produktu Erivedge powinno mieć miejsce w okresie maksymalnie 7 dni od daty uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (dzień testu ciążowego = dzień 1). Przepisywanie produktu Erivedge powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia wymaga ponownego przepisania produktu.

Materiały edukacyjne

Podmiot odpowiedzialny, w celu udzielenia dodatkowego wsparcia personelowi medycznemu oraz pacjentkom/pacjentom w uniknięciu ekspozycji zarodków i płodów na produkt Erivedge, dostarczy materiały edukacyjne (Program zapobiegania ciąży Erivedge) podkreślające ryzyko związane ze stosowaniem produktu Erivedge.

Wpływ na rozwój dziecka po urodzeniu

U dzieci i młodzieży, u których stosowano produkt Erivedge zgłaszano przypadki przedwczesnego zamknięcia płytki nasadowej i przedwczesnego dojrzewania. Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji zdarzenia te mogą wystąpić lub postępować po zakończeniu podawania leku. Wykazano, iż u zwierząt wismodegib wywołuje poważne nieodwracalne zmiany w rosnących zębach (degeneracja/martwica odontoblastów, tworzenie wypełnionych płynem torbieli w miazdze zębowej, skostnienie kanału korzenia zęba i krwawienie) oraz zamknięcie nasadowych płytek wzrostowych. Wspomniane wyniki dotyczące przedwczesnego zamknięcia płytki nasadowej wskazują na potencjalne ryzyko niskiego wzrostu i deformacji zębów u niemowląt i dzieci (patrz punkt 5.3).

Krwiodawstwo

Pacjenci nie powinni oddawać krwi w okresie leczenia produktem Erivedge oraz przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Dawstwo nasienia

Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas terapii produktem Erivedge oraz 2 miesiące po jej zakończeniu.

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyna, karbamazepina lub fenytoina), ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia stężenia leku w osoczu oraz zmniejszenia skuteczności wismodegibu (patrz także punkt 4.5).

Ciężkie skórne działania niepożądane

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (SJS/TEN), reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki kropkowej (AGEP), które mogą stanowić zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.8). Leczenia wismodegibem nie wolno rozpoczynać ponownie, jeśli po jego podaniu wystąpi którakolwiek z powyższych reakcji.

Substancje pomocnicze

Kapsułki Erivedge zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równocześnie stosowanych produktów leczniczych na wismodegib

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych (PK) między wismodegibem a substancjami podwyższającymi wartość pH. Wyniki badania klinicznego wskazują zmniejszenie stężenia niezwiązanego wismodegibu o 33% po 7 dniach równoczesnego stosowania 20 mg rabeprazolu (inhibitor pompy protonowej), podawanego 2 godziny przed przyjęciem wismodegibu. Nie oczekuje się istotności klinicznej powyższej interakcji.

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a inhibitorami CYP450. Wyniki badania klinicznego wykazały zwiększenie stężenia niezwiązanego wismodegibu o 57% po 7 dniach równoczesnego stosowania 400 mg flukonazolu (umiarkowany inhibitor CYP2C9) na dobę. Niemniej jednak, nie oczekuje się istotności klinicznej powyższej interakcji. Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) stosowany w dawce 200 mg na dobę nie wpłynął na AUC_{0-24h} wismodegibu po 7 dniach równoczesnego stosowania obu produktów u zdrowych ochotników.

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a inhibitorami P-gp. Wyniki badania klinicznego wskazują na brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a itrakonazolem (silny inhibitor glikoproteiny P) u zdrowych ochotników.

Jeśli wismodegib jest stosowany jednocześnie z substancjami indukującymi CYP (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec) ekspozycja na wismodegib może ulec zmniejszeniu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wpływ wismodegibu na równocześnie stosowane produkty lecznicze

Steroidy antykoncepcyjne

Wyniki badań interakcji lek-lek przeprowadzone z udziałem pacjentów chorych na raka wykazały, że ekspozycja układowa etynyloestradiolu i noretyndronu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z wismodegibem. Niemniej jednak, powyższe badanie trwało jedynie 7 dni i nie można wykluczyć, że wismodegib stosowany przez dłuższy czas jest induktorem enzymów metabolizujących

sterydy antykoncepcyjne. Indukcja może prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji na sterydy antykoncepcyjne, a zatem do zmniejszenia skuteczności antykoncepcji.

Wpływ na specyficzne enzymy i białka transportujące

Badania *in vitro* wskazują, że wismodegib może potencjalnie wykazywać działanie hamujące białko oporności raka piersi (breast cancer resistance protein – BCRP). Dane z interakcji *in vivo* nie są dostępne. Nie można wykluczyć, że wismodegib może powodować zwiększenie stężenia produktów leczniczych takich jak rozuwastatyna, topotekan i sulfasalazyna transportowanych przez to białko. Jednoczesne podanie powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności, może być konieczne dostosowanie dawki.

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a substratami CYP450. *In vitro*, CYP2C8 był najwrażliwszą na hamujące działanie wismodegibu izoformą CYP. Jednakże, wyniki badania dotyczącego interakcji międzylekowych przeprowadzonego u pacjentów z nowotworem wykazały, iż ogólnoustrojowa ekspozycja na rozyglitazon (substrat CYP2C8) nie podlega modyfikacji w przypadku jednoczesnego podania z wismodegibem. Dlatego można wykluczyć inhibicję enzymów CYP przez wismodegib *in vivo*.

In vitro wismodegib jest inhibitorem OATP1B1. Nie można wykluczyć, że wismodegib może zwiększać ekspozycję na substraty OATP1B1, na przykład bozentan, ezetymib, glibenklamid, repaglinid, walsartan i statyny. Zachowania ostrożności wymaga szczególnie jednoczesne stosowanie wismodegibu z jakąkolwiek statyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu istniejącego ryzyka obumarcia zarodka lub płodu oraz ryzyka wystąpienia ciężkich wad rozwojowych spowodowanych przez wismodegib, kobiety przyjmujące produkt Erivedge nie mogą być w ciąży lub zachodzić w ciążę w okresie leczenia oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produkt leczniczy Erivedge jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nieprzeznaczających wymagań Programu zapobiegania ciąży Erivedge.

W przypadku zajścia w ciążę lub braku krwawienia miesięcznego

W przypadku zajścia w ciążę, niewystąpienia krwawienia miesięcznego lub spowodowanych dowolnymi przyczynami podejrzeń pacjentki, iż może być w ciąży, pacjentka musi natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.

Trwały brak miesiączki w czasie terapii produktem Erivedge powinien być traktowany jako ciąża, aż do czasu oceny medycznej i potwierdzenia rozpoznania.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobieta w wieku rozrodczym musi być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej metody antykoncepcji. Musi ona stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcji, w tym jedną metodę wysoce skuteczną oraz metodę barierową przez okres trwania leczenia Erivedge i 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Kobieta w wieku rozrodczym, u której występują nieregularne krwawienia miesięczne lub wystąpił brak miesiączki, musi przestrzegać wszystkich zasad skutecznej antykoncepcji.

Mężczyźni

Wismodegib przenika do nasienia. W celu uniknięcia potencjalnej ekspozycji płodu podczas ciąży, mężczyzna musi zawsze stosować prezerwatywę (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne), nawet jeśli wcześniej poddał się zabiegowi wazektomii, podczas stosunków płciowych z partnerką, przez cały okres przyjmowania produktu Erivedge oraz przez okres 2 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Poniżej przedstawiono rekomendowane formy wysoce skutecznych metod:

- Zastrzyki hormonalne w postaci depot,

- Podwiązanie jajowodów,
- Wazektomia,
- Wkładka wewnątrzmaciczna (ang. intrauterine device - IUD).

Poniżej przedstawiono rekomendowane formy barierowych metod antykoncepcji:

- Dowlolna prezerwatywa dla mężczyzn (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne),
- Metoda barierowa stosowana dopochwowo (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne).

Ciąża

Produkt Erivedge może spowodować obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe w przypadku podania ciężarnej kobiecie (patrz punkt 4.4). Wykazano, iż inhibitory szlaku zwanego „hedgehog pathway” (patrz punkt 5.1), do których należy wismodegib, charakteryzują się embriotoksycznym i (lub) teratogennym działaniem u wielu gatunków zwierząt oraz mogą spowodować ciężkie zniekształcenia, włączając nieprawidłowości budowy twarzoczaszki, wady linii pośrodkowej ciała i wady kończyn (patrz punkt 5.3). W przypadku ciąży pacjentki leczonej produktem Erivedge należy natychmiast przerwać terapię.

Karmienie piersią

Ilość wismodegibu wydzielanego w mleku kobiecym nie jest znana. Z powodu potencjalnego ryzyka wywołania ciężkich wad rozwojowych, kobiety nie mogą karmić piersią przez okres przyjmowania Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Leczenie produktem Erivedge może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy powyższy efekt jest przemijający. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z udziałem kobiet w wieku rozrodczym obserwowano występowanie braku miesiączki (amenorrhea) (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem terapii produktem Erivedge należy omówić z kobietami w wieku rozrodczym możliwe strategie zachowania płodności.

Niekorzystny wpływ na płodność mężczyzn nie jest prawdopodobny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Erivedge nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane leku (ADR) występujące u $\geq 30\%$ pacjentów obejmowały: skurcze mięśni (74,6%), łysienie (65,9%), zaburzenia smaku (58,7%), zmniejszenie masy ciała (50,0%), zmęczenie (47,1%), nudności (34,8%) i biegunka (33,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane (ADR) przedstawione są w Tabeli 1 poniżej według klasyfikacji dotyczącej układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania.

Częstości zdefiniowane są zgodnie z poniższym schematem:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawione są w kolejności zmniejszającego się nasilenia zmian.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Erivedge zostało ocenione w badaniach klinicznych z udziałem 138 chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego (ang. advanced basal cell carcinoma — aBCC), zarówno w stadium rozsiewu (mBCC), jak i miejscowo zaawansowanego (laBCC). W czterech badaniach klinicznych fazy I II, prowadzonych metodą otwartej próby, pacjenci otrzymali przynajmniej jedną dawkę monoterapii Erivedge wynoszącą ≥ 150 mg. Dawki > 150 mg nie prowadziły do zwiększenia stężenia w osoczu w prowadzonych badaniach klinicznych, pacjenci przyjmujący dawki > 150 mg zostali ujęci w przedstawianej analizie. Ponadto, bezpieczeństwo stosowania było oceniane w badaniu porejestracyjnym, do którego włączono 1215 pacjentów z aBCC, u których możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania leku i którzy byli leczeni dawką 150 mg. Zasadniczo zaobserwowany profil bezpieczeństwa był spójny zarówno w przypadkach raka podstawnkomórkowego z przerzutami, jak i w przypadkach miejscowo zaawansowanego BCC, a także porównawczo we wszystkich badaniach, co przedstawiono poniżej.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Erivedge

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste	Częste	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne			przedwczesne dojrzewanie ****
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	odwodnienie	
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku brak smaku	zmniejszone odczuwanie smaku	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka zaparcia wymioty niestrawność	ból w nadbrzuszu ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**	uszkodzenie wątroby indukowane lekiem*****
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń świąd wysypka	utrata rzęs (brwi) nieprawidłowy wzrost włosów	zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)*****
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni ból stawów ból kończyn	ból pleców ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego ból mięśni ból bocznej części tułowia ból mięśniowo-szkieletowe wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi***	przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej****

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki (amenorrhea)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmniejszenie masy ciała uczucie zmęczenia ból	osłabienie	
<p>Wszystkie zgłoszenia oparte są na raportach działań niepożądanych wszystkich stopni z wykorzystaniem klasyfikacji National Cancer Institute — Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 chyba, że podano inaczej.</p> <p>* Wśród 138 pacjentów z zaawansowanym BCC było 10 kobiet w wieku rozrodczym. W tej grupie brak miesiączki obserwowano u 3 pacjentek (30%).</p> <p>MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.</p> <p>** w tym: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p>*** Obserwowany w badaniu porejestracyjnym z udziałem 1215 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania leku.</p> <p>**** Indywidualne przypadki były zgłaszane u pacjentów z rdzeniakiem podczas stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4)</p> <p>***** Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano przypadki uszkodzenia wątroby indukowanego lekiem.</p> <p>***** Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano przypadki zdarzeń SCAR (w tym SJS/TEN, DRESS oraz AGEP).</p>			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Erivedge był stosowany w dawkach 3,6 razy większych, niż rekomendowana dawka 150 mg dziennie. W powyższych badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia stężenia wismodegibu w osoczu lub toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XJ01.

Mechanizm działania

Wismodegib jest dostępnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog (ang. Hedgehog pathway). Przekazywanie sygnałów szlakiem Hedgehog poprzez białko SMO (ang. Smoothened transmembrane protein) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (Glioma-Associated Oncogene) oraz indukcji docelowych genów szlaku Hedgehog. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz

różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem Hedgehog.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Główne badanie kliniczne ERIVANCE BCC (SHH4476g) było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem z jedną grupą i dwiema kohortami. Przerzutowy BCC był zdefiniowany jako BCC, który rozprzestrzenił się poza skórę do innych narządów ciała, włączając węzły chłonne, płuca, kości i (lub) narządy wewnętrzne. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym BCC cechowali się zmianami skórnymi, które nie mogły być operowane (nieoperacyjne, liczne nawracające zmiany, w przypadku których uzyskanie wyleczenia poprzez resekcję uważano za mało prawdopodobne lub w przypadku których zabieg chirurgiczny skutkowałby znaczącą deformacją lub chorobowością) i w przypadku których radioterapia była nieskuteczna lub przeciwwskazana lub uznana za niewłaściwą metodę leczenia. Przed włączeniem do badania rozpoznanie BCC potwierdzano badaniem histologicznym. Pacjenci z zespołem Gorlina, u których stwierdzono przynajmniej jedną zmianę o charakterze aBCC i którzy spełniali kryteria włączenia, mogli być zakwalifikowani do udziału w badaniu. Pacjenci przyjmowali doustnie produkt Erivedge w dawce 150 mg/dobę.

Mediana wieku populacji ujętej w ocenie skuteczności wynosiła 62 lata (46% stanowili pacjenci w wieku przynajmniej 65 lat), 61% stanowili mężczyźni, 100% uczestników było rasy białej. W przypadku kohorty pacjentów z rozpoznaniem przerzutów BCC, 97% pacjentów poddanych zostało wcześniej leczeniu obejmującemu zabieg chirurgiczny (97%), radioterapię (58%) oraz leczenie ogólnoustrojowe (30%). W przypadku kohorty chorych na miejscowo zaawansowanego raka laBCC (n = 63), 94% pacjentów poddanych zostało wcześniej leczeniu, włączając zabieg chirurgiczny (89%), radioterapię (27%) oraz leczenie ogólnoustrojowe/miejscowe (11%). Mediana okresu leczenia wynosiła 12,9 miesięcy (zakres 0,7 do 47,8 miesięcy).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniany przez niezależny panel ekspertów (ang. independent review facility — IRF), zgodnie z informacjami przedstawionymi skrótowo w tabeli 2. Obiektywną odpowiedź zdefiniowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź stwierdzoną na podstawie dwóch kolejnych ocen przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 4 tygodni. W kohorcie mBCC, odpowiedź guza oceniano zgodnie z rekomendacjami Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), wersja 1.0. W kohorcie laBCC odpowiedź guza oceniano na podstawie wizualnej oceny zewnętrznej części guza i owrzodzenia, badań obrazowych guza (we właściwych przypadkach) oraz biopsji guza. Pacjenta w kohorcie laBCC uznawano za odpowiadającego na leczenie, jeśli spełnione było przynajmniej jedno z poniższych kryteriów i u pacjenta nie stwierdzono progresji: (1) $\geq 30\%$ redukcja rozmiaru zmiany docelowej [suma najdłuższych wymiarów (SLD)] w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniach radiograficznych; (2) $\geq 30\%$ redukcja rozmiaru zmiany docelowej [suma najdłuższych wymiarów (SLD)] w porównaniu z wartościami wyjściowymi pomiarów zewnętrznie widocznego wymiaru zmian docelowych; (3) całkowite ustąpienie owrzodzenia we wszystkich zmianach docelowych. Najważniejsze dane przedstawiono w Tabeli 2:

Tabela 2 Skuteczność produktu Erivedge wykazana w badaniu SHH4476g (IRF 21 miesięcy i ocena badaczy 39 miesięcy obserwacji po włączeniu do badania ostatniego pacjenta): ocena skuteczności*[†]

	oszacowane przez IRF		oszacowane przez badacza	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Pacjenci odpowiadający 95% CI [przedział ufności] dla wszystkich odpowiedzi	11 (33,3%) (19,2%, 51,8%)	30 (47,6%) (35,5%, 60,6%)	16 (48,5%) (30,8%, 66,2%)	38 (60,3%) (47,2%, 71,7%)
Całkowita odpowiedź	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Częściowa odpowiedź	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabilizacja choroby	20	22	14	15
Progresja choroby ‡	1	8	2	6
Mediana czasu odpowiedzi (miesiące) (95% CI)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)			33,4 (18,1; NE)	NE (NE; NE)
1-roczone przeżycie (95% CI)			78,7% (64,7; 92,7)	93,2% (86,8; 99,6)

NE = niemożliwe do oszacowania

* Populację pacjentów ujętych w ocenie skuteczności zdefiniowano jako wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę produktu Erivedge i u których ocena archiwalnej tkanki lub wyjściowej biopsji przez niezależnego patologa potwierdziła rozpoznanie BCC.

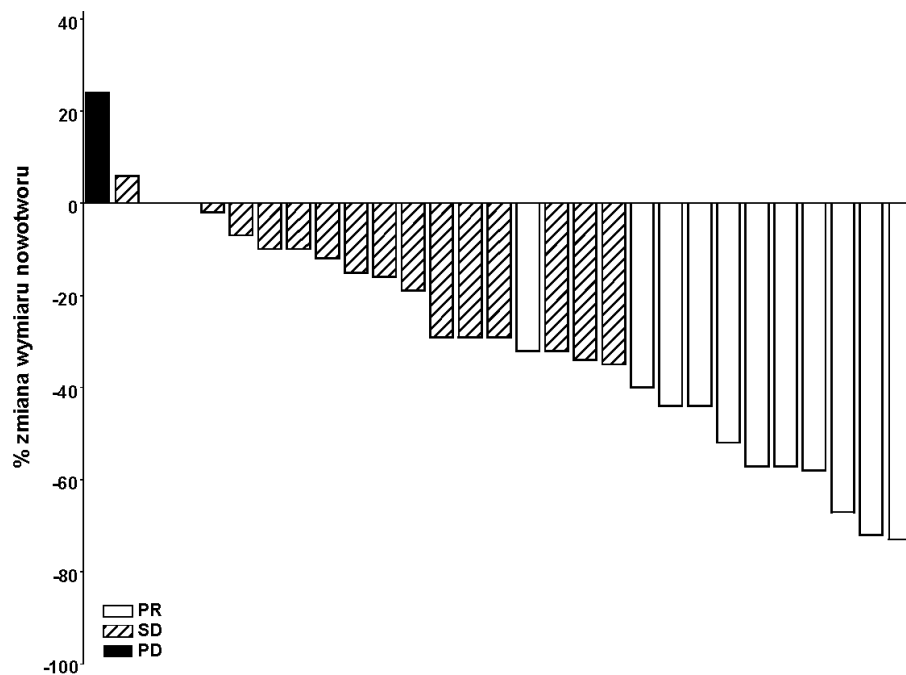
† Niemożliwe do oceny/brakujące dane dotyczyły 1 pacjenta mBCC i 4 pacjentów laBCC.

‡ Progresję w kohorcie laBCC zdefiniowano jako spełnienie któregokolwiek z poniższych kryteriów: (1) $\geq 20\%$ zwiększenie sumy największych wymiarów (SLD) w porównaniu z najmniejszymi uzyskanymi w zmianie docelowej (w badaniu radiograficznym lub podczas oceny widocznej zmiany), (2) nowe owrzodzenie wśród zmian docelowych utrzymujące się przez okres przynajmniej 2 tygodni bez dowodów wskazujących na gojenie, (3) nowe zmiany wykryte w badaniu radiograficznym lub fizykalnym, (4) progresja zmian innych niż docelowe zgodnie z kryteriami RECIST.

** 54% pacjentów laBCC nie wykazywało dowodów histopatologicznych BCC w 24 tygodniu.

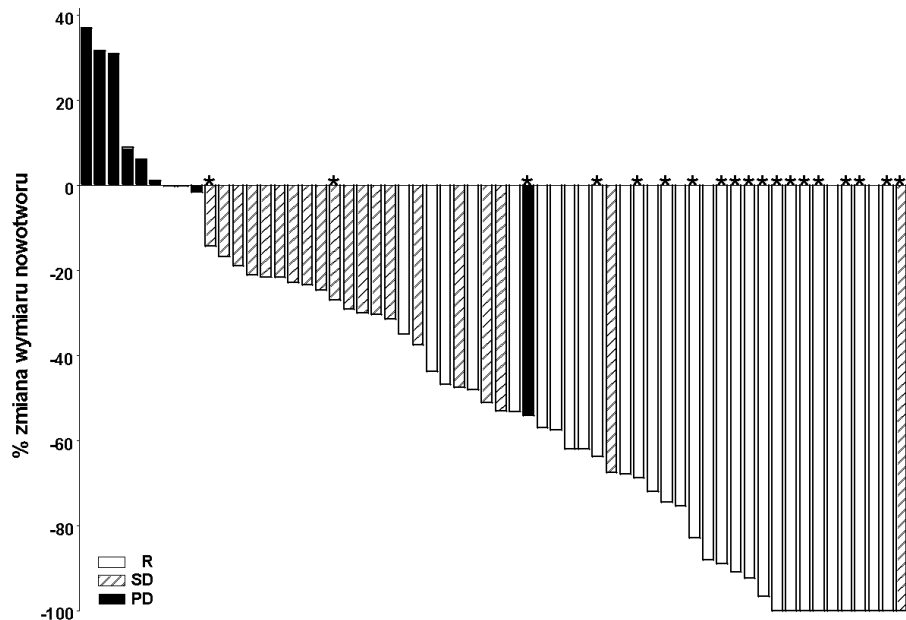
U większości pacjentów obu kohort ocena dokonana przez IRF potwierdziła zmniejszenie się rozmiarów zmian nowotworowych. Wyniki przedstawiono na rycinach 1 i 2 ukazujących maksymalną redukcję wymiarów zmiany/zmian docelowej u poszczególnych pacjentów.

Rycina 1 Kohorta przerzutowej formy BCC w badaniu SHH4476g



Uwaga: wymiar zmiany nowotworowej zdefiniowany został jako suma największych wymiarów zmian docelowych. PD = progresja choroby, SD = stabilizacja choroby, PR = częściowa odpowiedź. U 3 pacjentów najlepsza uzyskana procentowo wyrażona zmiana wynosiła 0; wyniki reprezentowane są na rycinie przez minimalne dodatnie słupki. Dane czterech pacjentów zostały wyłączone z ryciny: 3 pacjentów ze stabilizacją choroby, u których oceniono wyłącznie zmiany inne niż docelowe oraz 1 pacjent z odpowiedzią niemożliwą do oceny.

Rycina 2 Kohorta miejscowo zaawansowanej formy BCC w badaniu SHH4476g



Uwaga: wymiar zmiany nowotworowej zdefiniowany został jako suma największych wymiarów zmian docelowych. PD = progresja choroby, SD = stabilizacja choroby R □ odpowiedź, * = całkowite ustąpienie owrzodzenia/owrzodzeń. Ocenę odpowiedzi przeprowadzono na składowym/złożonym punkcie końcowym zdefiniowanym jak powyżej. U czterech pacjentów nie dokonano pomiarów zmian i ich dane nie są ujęte na rycinie.

Czas do wystąpienia maksymalnego zmniejszenia nowotworu

Wśród pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie guza, mediany czasu do maksymalnego zmniejszenia guza wynosiły odpowiednio 5,6 i 5,5 miesięcy dla pacjentów z kohorty laBCC i mBCC według oceny IRF. Według oceny badacza, mediany czasu do maksymalnego zmniejszenia guza wynosiły 6,7 i 5,5 miesięcy dla pacjentów (odpowiednio) laBCC i mBCC.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

W dedykowanym badaniu dotyczącym odcinka QT obejmującym 60 zdrowych osób nie stwierdzono wpływu terapeutycznych dawek produktu Erivedge na odstęp QT.

Wyniki badania porejestracyjnego

Przeprowadzono otwarte, nieporównawcze, wielośrodkowe, porejestracyjne badanie kliniczne II fazy (MO25616) z udziałem 1232 pacjentów z zaawansowanym BCC. U 1215 pacjentów możliwe było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wismodegibu (laBCC - 1119 pacjentów oraz mBCC – 96 pacjentów). LaBCC definiowano jako obecność zmian skórnych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego (zmiany nieoperacyjne lub zmiany, których leczenie chirurgiczne spowodowałoby znaczne zniekształcenie), w przypadku których radioterapia była nieskuteczna lub przeciwwskazana. BCC z przerzutami definiowano jako obecność odległych przerzutów potwierdzonych w badaniu histologicznym. Przed włączeniem do badania rozpoznanie BCC zostało potwierdzone histologicznie. Pacjenci byli leczeni doustnymi dawkami produktu leczniczego Erivedge podawanymi codziennie w wysokości 150 mg. Mediana wieku wszystkich pacjentów wyniosła 72 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (57%); u 8% pacjentów występował mBCC, a u 92% - laBCC. W kohorcie pacjentów z rakiem z przerzutami większość pacjentów otrzymywała wcześniej leczenie, w tym leczenie chirurgiczne (91%), radioterapię (62%) i leczenie układowe (16%). W kohorcie pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym większość osób otrzymywała wcześniej leczenie, w tym leczenie chirurgiczne (85%), radioterapię (28%) i leczenie układowe (7%). Mediana czasu trwania leczenia u wszystkich pacjentów wyniosła 8,6 miesięcy (zakres 0 do 44,1).

Wśród pacjentów z populacji, w której możliwa była ocena skuteczności leczenia, z chorobą mierzalną i potwierdzoną histologicznie, 68,5% i 36,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie odpowiednio w grupie laBCC i mBCC, na podstawie kryteriów RECIST w. 1.1. Spośród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (częściową lub całkowitą) mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 23,0 miesiące (95% CI: 20,4; 26,7) w grupie laBCC i 13,9 miesięcy (95% CI: 9,2; NE) w grupie mBCC. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 4,8% pacjentów z grupy mBCC i 33,4% pacjentów z grupy laBCC. Odpowiedź częściową stwierdzono u 32,1% pacjentów z grupy mBCC i 35,1% pacjentów z grupy laBCC.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Erivedge we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rakiem podstawnokomórkowym (patrz punkt 4.2 informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Erivedge jest wysoce przenikalnym związkiem o małej rozpuszczalności w wodzie (Biopharmaceutics Classification System — BCS, klasa 2). Średnia (CV %) bezwzględnej dostępności pojedynczej dawki Erivedge wynosi 31,8% (14,5). Proces wchłaniania podlega nasyceniu, o czym świadczy brak proporcjonalnego do wzrostu dawki zwiększenia ekspozycji po podaniu pojedynczej dawki 270 mg i 540 mg produktu Erivedge. W warunkach istotnych klinicznie (stan stacjonarny), PK wismodegibu nie jest zależne od pokarmu. W związku z powyższym produkt Erivedge może być przyjmowany bez względu na porę posiłków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wismodegibu jest mała, w zakresie od 16,4 do 26,6 l. W klinicznie istotnych stężeniach, w warunkach *in vitro*, wismodegib wiąże się z białkami osocza w dużym stopniu (97%). Wismodegib wiąże się zarówno z albuminami ludzkiej surowicy, jak i z kwaśną α 1-glikoproteiną (alpha-1-acid glycoprotein — AAG). Wiązanie z AAG w warunkach *in vitro* podlega nasyceniu w

klinicznie istotnych stężeniach. Wiązanie z białkami osocza w warunkach *ex vivo* u ludzi wynosi > 99%. Stężenie wismodegibu pozostaje w silnej korelacji ze stężeniami AAG, wykazując równoległe wahania stężenia AAG i całkowitego stężenia wismodegibu w czasie oraz niezmiennie małe stężenie niezwiązanej formy wismodegibu.

Metabolizm

Wismodegib podlega powolnej eliminacji w drodze metabolizmu i wydalania cząsteczki niezmienionej. Wismodegib jest obecny głównie w osoczu, gdzie osiągnięte stężenie reprezentuje ponad 98% wszystkich stężeń (włączając pochodne metabolity) leku. Drogi metabolizmu wismodegibu u ludzi obejmują utlenienie, glukuronidację oraz rzadko wykorzystywane rozszczepienie pierścienia pirydynowego. CYP2C9 wydaje się częściowo uczestniczyć w metabolizmie wismodegibu *in vivo*.

Eliminacja

Po doustnym podaniu radioznakowanej dawki, wismodegib podlega absorpcji i powolnej eliminacji zarówno w drodze metabolizmu jak i wydalania cząsteczki niezmienionej, większość substancji wydalana jest z kałem (82% podanej dawki), zaś 4,4% podanej dawki wydalane jest z moczem. Wismodegib i pochodne metabolity podlegają eliminacji głównie przez wątrobę.

W warunkach kontynuowanego podawania raz na dobę farmakokinetyka wismodegibu wydaje się mieć charakterystykę nieliniową, ze względu na ulegające nasyceniu wchłanianie i łączenia z białkiem. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej końcowy okres półtrwania wismodegibu wynosi około 12 dni.

Pozorny okres półtrwania wismodegibu w stanie stacjonarnym w przypadku codziennego dawkowania szacowany jest na 4 dni. W czasie ciągłego codziennego podawania stwierdza się 3-krotną kumulację całkowitych stężeń w osoczu.

Wismodegib hamuje działanie UGT2B7 w warunkach *in vitro* i nie można wykluczyć, że inhibicja może zachodzić *in vivo* w jelicie.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące starszych osób. W badaniach klinicznych aBCC, w przybliżeniu 40% pacjentów stanowiły osoby w wieku podeszłym (≥ 65 lat). Populacyjne analizy farmakokinetyczne sugerują, iż wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie stacjonarne wismodegibu.

Płeć

Wyniki populacyjnej analizy farmakokinetycznej, uwzględniającej dane 121 mężczyzn i 104 kobiet wskazują na brak wpływu płci na farmakokinetykę wismodegibu.

Rasa

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów innej rasy niż biała. Ze względu na niewielką liczbę uczestników badania innej rasy niż biała (< 3% całej populacji, 6 uczestników rasy czarnej, 219 — białej), rasa nie była analizowana jako zmienna w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Zaburzenia czynności nerek

Doustnie podany wismodegib jest wydalany przez nerki w niewielkim stopniu. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek mogło wywierać istotny kliniczny wpływ na farmakokinetykę wismodegibu. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym (klirens kreatyniny z uwzględnieniem powierzchni ciała 50 do 80 ml/min, n=58) i umiarkowanym (klirens kreatyniny z uwzględnieniem powierzchni ciała 30 do 50 ml/min, n=16) stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę wismodegibu (patrz punkt 4.2). Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Główne drogi eliminacji wismodegibu obejmują metabolizm wątrobowy i wydalanie z żółcią/wydalanie jelitowe. W badaniu klinicznym wykazano, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stopień zaburzenia oceniany według wartości AspAT i bilirubiny całkowitej) w stopniu łagodnym (kryteria NCI-ODWG, n=8), umiarkowanym (kryteria NCI-ODWG, n=6) i ciężkim (kryteria NCI-ODWG, n=3) profil farmakokinetyczny wismodegibu po wielokrotnym podawaniu był porównywalny z profilem obserwowanym u osób z prawidłową czynnością wątroby (n=9) (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa produktu Erivedge poddany został ocenie u myszy, szczurów i psów.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Zasadniczo, tolerancja Erivedge w badaniach oceniających toksyczność po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów była ograniczona przez niecharakterystyczne objawy toksyczności, w tym zmniejszenie przyboru masy ciała oraz ograniczone spożycie pożywienia. Dodatkowe stwierdzone objawy w przypadku klinicznie istotnej ekspozycji obejmowały zmiany stolca; skurcze lub drżenia mięśni szkieletowych; łysienie; obrzęki, rogowacenie przymieszkowe, stan zapalny poduszek łap; zwiększone stężenie cholesterolu LDL i HDL. U niektórych psów poddanych klinicznie istotnej ekspozycji zaobserwowano zmniejszenie hematokrytu lub liczby płytek krwi; jednakże nie znaleziono dowodów pierwotnego wpływu na szpik kostny u zwierząt, u których wystąpiły zmiany.

Rakotwórczość

Badania rakotwórczości przeprowadzono na myszach i szczurach. Możliwe działanie rakotwórcze stwierdzono tylko u szczurów i ograniczało się ono do łagodnych guzów mieszków włosowych, w tym nabłoniaka wapniejącego Malherbe'a i rogowiaaka kolczystokomórkowego po dawkach stanowiących odpowiednio $\geq 0,1$ -krotność i $\geq 0,6$ -krotność AUC w stanie stacjonarnym (0-24 h) dawki zalecanej u ludzi. U żadnego z badanych gatunków nie stwierdzono guzów złośliwych. Łagodne guzy mieszków włosowych nie były zgłaszane w badaniach klinicznych produktu Erivedge, a znaczenie wspomnianych przypadków dla ludzi nie jest znane.

Mutagenność

Nie ma dowodów świadczących o genotoksyczności w testach *in vitro* (testy odwróconej mutagenozy bakteryjnej (ang. reverse bacterial mutagenesis [Ames]) i testy aberracji chromosomów ludzkich limfocytów (ang. human lymphocyte chromosome aberration assays) lub w teście *in vivo* mikrojądrowym szpiku kostnego szczura.

Płodność

W dedykowanym, 26-tygodniowym badaniu oceniającym wpływ wismodegibu na płodność u szczurów, zaobserwowano znaczne zwiększenie masy bezwzględnej pęcherzyków nasiennych i zmniejszenie masy bezwzględnej prostaty. Ponadto, stosunek masy narządu do masy ciała był istotnie zwiększony w przypadku najądrza, ogona najądrza, jąder i pęcherzyków nasiennych. W tym samym badaniu nie stwierdzono zmian histopatologicznych w męskich narządach rozrodczych i nie stwierdzono wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności samców łącznie z odsetkiem ruchomych plemników, obserwowanym pod koniec lub po okresie dawkowania 100 mg/kg/dobę (co odpowiada 1,3-krotnemu AUC_{0-24 h} w stanie stacjonarnym dla dawki zalecanej u ludzi). Dodatkowo, w badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, z dawkowaniem do 26 tygodni, u dojrzałych płciowo szczurów i psów, nie obserwowano wpływu na męskie narządy płciowe. Nie wiadomo, czy zachodzi związek między wismodegibem a zwiększoną liczbą gamet ulegających zwyrodnieniu oraz

hipospermią, obserwowaną w badaniu u niedojrzałych płciowo psów po zastosowaniu dawek ≥ 50 mg/kg/dobę w 4-tygodniowym badaniu toksyczności ogólnej.

W dedykowanym, 26-tygodniowym badaniu oceniającym wpływ wismodegibu na płodność u szczurów, obserwowano zmiany narządów płciowych u samic bezpośrednio po okresie dawkowania 100 mg/kg/dobę. Obserwowano zmniejszoną liczbę implantacji, zwiększoną liczbę strat przedimplantacyjnych, zmniejszenie liczby samic z żywymi zarodkami. Nie obserwowano podobnych zaburzeń po 16-tygodniowym okresie przerwy w dawkowaniu. Nie zaobserwowano powiązanych zmian w badaniu histopatologicznym. Ekspozycja a u samic szczurów po dawkowaniu 100 mg/kg/dobę odpowiada 1,2-krotnemu AUC_{0-24h} w stanie stacjonarnym dla dawki zalecanej u ludzi. Dodatkowo, w 26-tygodniowym badaniu dotyczącym ogólnej toksyczności wismodegibu, stwierdzano zmniejszenie liczby ciałek żółtych po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/dobę, działanie to utrzymywało się po 8 tygodniach przerwy w dawkowaniu.

Teratogenność

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu, w którym ciężarnym szczurom w okresie organogenezy podawano codziennie dawkę wismodegibu, przenikał on łożysko i był w znaczącym stopniu toksyczny dla zarodka/płodu. U płodów szczurów płci żeńskiej otrzymujących dawki odpowiadające 20% typowej ekspozycji w stanie stacjonarnym u ludzi obserwowano zniekształcenia, w tym wady struktur twarzoczaszki, rozszczep krocza, oraz brak i (lub) zrost palców, w przypadku większych dawek obserwowano 100% umieralność zarodków.

Rozwój po urodzeniu

Nie przeprowadzono dedykowanych nieklinicznych badań poświęconych ocenie wpływu wismodegibu na rozwój po urodzeniu. Jednakże, nieodwracalne wady rosnących zębów oraz przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej w kości udowej, obserwowane w badaniach toksyczności u szczurów w przypadku klinicznie istotnych ekspozycji, stanowią przykłady ryzyka dla rozwoju po urodzeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Laurylosiarczan sodu
Powidon (K29/32)
Skrobi glikolan sodu (Typ A)
Talk
Stearynian magnezu

Osłonka kapsułki

Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z zamknięciem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci, zawierająca 28 twardych kapsułek. Zakrętka butelki wykonana jest z polipropylenu. Wkładka zakrętki jest woskowaną płytką pokrytą folią aluminiową.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego po zakończeniu terapii muszą natychmiast zostać usunięte przez pacjenta zgodnie z obowiązującymi przepisami (jeżeli dotyczy, np. poprzez zwrot kapsułek farmaceutyce lub lekarzowi).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/848/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lipca 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lipca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1 lipca 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.