

ერივეჯი®

ვისმოდეგები

1. აღწერილობა

1.1 პრეპარატის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი
ანტინეოპლასტიური/სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი

1.2 დოზირების ფორმა

ერივეჯი წარმოდგენილია 150 მგ-იანი მყარი ჟელატინის კაფსულებით. კაფსულებს აქვთ ვარდისფერი გაუმჭვირი სხეული, რომელზეც შავი ფერის ნაბეჭდი ასოებით დატანილია «150 მგ » და ნაცრისფერი გაუმჭვირი თავსახური, რომელზეც შავი ფერის ნაბეჭდი ასოებით დატანილი « VISMO ».

1.3 შეყვანის ფორმა

პერორალური

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური მდგომარეობა

არ მიესადაგება

1.5 ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: ვისმოდეგები

შემავსებლები: შემავსებლები კაფსულებისათვის. კაფსულები შეიცავენ ლაქტოზას.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენება

ერივეჯი ნაჩვენებია გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მქონე ზრდასრული პაციენტების სამკურნალოდ, როდესაც ქირურგიული ჩარევა ან სხივური თერაპიის ჩატარება არ არის მიზანშეწონილი.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

სტანდარტული დოზირება

ერივეჯის რეკომენდებული სადღეღამისო დოზა შეადგენს 150 მგ-ს.

ერივეჯი მიიღება დღეში ერთჯერ საკვებთან ერთად ან საკვების გარეშე.

კაფსულა გადაყლაპული უნდა იქნას მთლიანად, არავითარ შემთხვევაში არ შეიძლება კაფსულის გახსნა ან დაფხვნა.

რეკომენდებულია, რომ ერივეჯით მკურნალობა გაგრძელდეს მანამ, სანამ მოხდება დაავადების პროგრესირება ან განვითარდება დასაშვებ ზღვარზე მაღალი ტოქსიურობა.

დოზის გამოტოვება

პაციენტი გაფრთხილებული უნდა იყოს, რომ თუ მან გამოტოვა ერივეჯის დოზა, არ მიიღოს იგი მოგვიანებით, არამედ განაახლოს მიღება შემდეგი დაგეგმილი დოზიდან.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ხანდაზმული პაციენტები

დოზის განსაკუთრებული კორექცია საჭირო არ არის >65 წლის ასაკის პაციენტებისათვის.

პედიატრიული პაციენტები

ერივეჯის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პედიატრიულ პაციენტებში შესწავლილი არ არის (იხ. ქვეთავი 2.5 *გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში, გამოყენება პედიატრიულ პრაქტიკაში*)

პაციენტები თირკმლების ფუნქციის დაქვეითებით

ერივეჯის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში თირკმლების ფუნქციის დაქვეითებით შესწავლილი არ არის.

პაციენტები ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით

ერივეჯის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით შესწავლილი არ არის.

2.3 წინააღმდეგჩვენებები

ერივეჯის გამოყენება წინააღმდეგჩვენებია უკუნაჩვენებია ლაქტაციის პერიოდში და, ასევე, პაციენტმა ბავშვი არ უნდა კვებოს თავისი რძით ერივეჯის ბოლო დოზის მიღებიდან შვიდი თვის განმავლობაში, ვინაიდან პრეპარატმა შესაძლებელია გამოიწვიოს განვითარების მძიმე დეფექტები ჩვილებსა და ბავშვებში (იხ. ქვეთავი 2.4.1 *გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი და ქვეთავი 2.5.3 გამოყენება განსაკუთრებულ ჯგუფებში*)

2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

ემბრიოფეტალური სიკვდილი ან ახალშობილის მძიმე დეფექტები (იხ. ქვეთავი 2.5.1 *გამოყენება განსაკუთრებულ ჯგუფებში და ქვეთავი 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება*).

ორსულ ქალებში გამოყენებისას ერივეჯმა შესაძლოა გამოიწვიოს ემბრიოფეტალური სიკვდილი (ჩანასახის ან ნაყოფის დაღუპვა) ან

ახალშობილის მძიმე დეფექტები. Hedgehoge-ს სასიგნალო გზის ინჰიბიტორებმა, როგორცაა ვისმოდეგები, გამოავლინეს ემბრიოტოქსიური და/ან ტერატოგენული მოქმედება სხვადასხვა სახეობის ცხოველებში. მათ შეუძლიათ გამოიწვიონ ცენტრალური ღერძის მძიმე დეფექტები, ხელის ან ფეხის თითების ნაკლებობა და განვითარებადი ჩანასახის და ნაყოფის სხვა შეუქცევადი მალფორმაციები. ერივეჯის გამოყენება ორსულობის დროს არ შეიძლება გარდა სიცოცხლისათვის საშიში სიტუაციებისა, როდესაც პაციენტისათვის პოტენციური სარგებელი უფრო მეტია, ვიდრე ნაყოფისათვის არსებული რისკი.

ორსულობა (იხ. ქვეთავი 2.5.1 გამოყენება განსაკუთრებულ გგუფებში)

მდედრობითი სქესის პაციენტები

ემბრიოფეტალური სიკვდილისა და ახალშობილთა მძიმე დეფექტების განვითარების რისკის გამო ერივეჯი არ უნდა იქნას გამოყენებული ორსული ქალების მიერ გარდა იმ სერიოზული, სიცოცხლისათვის საფრთხის შემცველი შემთხვევებისა, როდესაც პოტენციური სარგებელი პაციენტისათვის უფრო მეტია, ვიდრე ნაყოფის დაზიანების რისკი.

შვილოსნობის ასაკის ქალებმა მკურნალობის პერიოდში და მის შემდეგ 7 (შვიდი) თვის მანძილზე უნდა გამოიყენონ კონტრაცეფციის ორი საიმედო მეთოდი (მეთ შორის ერთერთი - საიმედო ბარიერული მეთოდი სპერმიციდებთან ერთად, თუ ხელმისაწვდომია). თითოეულ პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს ინდივიდუალური კონსულტირება კონტრაცეფციის მეთოდებთან დაკავშირებით. პირველადი კონტრაცეფციის საიმედო მეთოდებს (თუ სამედიცინო თვალსაზრისით შესაძლებელია გამოყენება) მიეკუთვნება: კომბინირებული ჰორმონული კონტრაცეფცია, კანქვეშა ჰორმონული იმპლანტები, ჰორმონული პატჩები (კანზე დასაკრავი ჰორმონული საშუალებები), ჰორმონული კონტრაცეპტივები (ლევონოგესტრელ-გამომანთავისუფლებელი საშვილოსნოსშიდა სისტემა, დეპო მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი), მილოვანი სტერილიზაცია, ვაზექტომია და საშვილოსნოსშიდა საშუალებები. მეორადი კონტრაცეფციის (ბარიერული) საიმედო მეთოდებია: მამაკაცის ნებისმიერი სახის კონდომები (სპერმიციდებთან ერთად, თუ ისინი ხელმისაწვდომია) ან დიაფრაგმები (სპერმიციდებთან ერთად, თუ ისინი ხელმისაწვდომია).

ერივეჯით მკურნალობის დაწყებამდე, სამედიცინო დაწესებულებაში ან ლაბორატორიაში პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს ორსულობის ტესტი. ორსულობის ტესტი უნდა ჩატარდეს მკურნალობის დაწყებამდე 7 დღის მანძილზე და მკურნალობის განმავლობაში ყოველთვიურად.

თუ პაციენტი დაორსულდა მკურნალობის პერიოდში ან ბოლო დოზის მიღებიდან შვიდი თვის გასვლამდე უფრო ადრე, მან დაუყოვნებლივ უნდა ერივეჯი (ვისმოდეგები)

შეატყობინოს ეს მკურნალ ექიმს, რათა მოხდეს მდგომარეობის საფუძვლიანი შეფასება და შემდგომი გამოკვლევების საკითხის განხილვა.

მამრობითი სქესის პაციენტები

ერივეჯით მკურნალობის პერიოდში და შემდეგ ორი თვის მანძილზე მამაკაცებმა, რომლებსაც აქვთ სქესობრივი ურთიერთობა ქალებთან, უნდა გამოიყენონ კონდომები სპერმიციდებთან ერთად (თუ უკანასკნელი ხელმისაწვდომია). იგივე მეთოდები უნდა იქნას გამოყენებული ვაზექტომის შემთხვევაშიც, რათა ემბრიონი ან ნაყოფი დაცული იქნას ვისმოდეგების შესაძლო ზემოქმედებისაგან.

გავლენა პოსტნატალურ განვითარებაზე (იხ. ქვეთავები 2.3 წინააღმდეგჩვენებები, 2.5.1 გამოყენება განსაკუთრებულ ჯგუფებში და 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება)

ვისმოდეგებით ნამკურნალებ ვირთავებში გამოვლინდა ეპიფიზური ზრდის ფირფიტის ნაადრევი დახურვა და მზარდ კბილებზე შეუქცევადი არასასურველი გავლენა.

მეძუპური ქალები (იხ. ქვეთავები 2.3 წინააღმდეგჩვენებები, 2.5.1 გამოყენება განსაკუთრებულ ჯგუფებში)

რა რაოდენობით გადადის დედის რძეში ვისმოდეგები უცნობია. იმის გამო, რომ ერივეჯს პოტენციურად შეუძლია გამოიწვიოს განვითარების სერიოზული დეფექტები, იგი უკუნაჩვენებია მეძუპური დედებისათვის. პაციენტმა ბავშვი არ უნდა კვებოს თავისი რძით ერივეჯის ბოლო დოზის მიღებიდან შვიდი თვის განმავლობაში.

სისხლის დონორები

პაციენტებმა არ უნდა მოახდინონ სისხლის ან სისხლის პროდუქტების დონაცია მკურნალობის პერიოდში და ვისმოდეგების ბოლო დოზის მირებიდან შვიდი თვის მანძილზე.

2.4.2 გავლენა ავტოტრანსპორტის მართვასა და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე

სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე ვისმოდეგების ზეგავლენის შესასწავლად კვლევები არ ჩატარებულა.

2.4.3. ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და სხვა სახის ურთიერთქმედება

სხვა წამლების გავლენა ვისმოდეგებზე

წამლები, რომლებიც იწვევენ ფერმენტებს დათრგუნვას ან ინდუცირებას

ვისმოდეგები ელიმინირდება რამოდენიმე გზით. ძირითადად, ვისმოდეგები გამოყოფა შეუცვლელი სახით. CYP ფერმენტების საშუალებით წარმოიქმნება რაოდენიმე მეტაბოლიტი. მიუხედავად იმისა, რომ *in vitro* ვისმოდეგები არის CYP2C9 და CYP3A4 -ს სუბსტრატი, არ არის მოსალოდნელი, რომ CYP დათრგუნვამ იქონიოს გავლენა ვისმოდეგების სისტემურ ექსპოზიციაზე, ვინაიდან ვისმოდეგების მყარი კონცენტრაცია ნარჩუნდებოდა იმ პაციენტების პლაზმაში, რომლებიც კლინიკურ კვლევებში ვისმოდეგებთან ერთად იღებდნენ CYP3A4-ს მაინდუცირებელ პრეპარატებს (როგორებიცაა, კარბამაზეპინი, ფენობარბიტალი) CYP3A4-ს ინჰიბიტორებს (როგორებიცაა, ერთრომიცინი, ფლუკონაზოლი).

წამლები, რომლებიც თრგუნავენ წამლების სატრანსპორტო სისტემებს

In vitro კვლევებმა აჩვენეს, რომ ვისმოდეგები გადამტანი P გლიკოპროტეინის სუბსტრატია. ვისმოდეგების და P გლიკოპროტეინის ინჰიბიტორების (მაგ., კლართრომიცინი, ერთრომიცინი, აზიტრომიცინი) ერთდროული გამოყენებისას შესაძლებელია გაიზარდოს ვისმოდეგების სისტემური ექსპოზიცია და გვერდითი მოვლენების სიხშირე.

წამლები, რომლებიც გავლენას ახდენენ კუჭის წვენის pH-ზე

წამლებმა, რომლებიც გავლენას ახდენენ pH-ზე გასტროინტესტინალური ტრაქტის ზედა ნაწილში (მაგ., პროტონული პომპის ინჰიბიტორები, H2 რეცეპტორის ანტაგონისტები და ანტაციდები), შეიძლება იმოქმედონ ვისმოდეგების ხსნადობაზე და შეამცირონ ბიოშელწევადობა. თუმცა, ისეთი კლინიკური კვლევები, რომლებიც შეისწავლიდნენ კუჭის pH-ზე მოქმედი წამლების გავლენას ვისმოდეგების ექსპოზიციაზე, არ ჩატარებულა. ვისმოდეგების დოზის მომატება, pH-ზე მოქმედ წამლებთან ერთდროული გამოყენებისას, არ აკომპენსირებს ექსპოზიციის დანაკლისს. ვისმოდეგების და პროტონული პომპის ინჰიბიტორების, H2 რეცეპტორის ანტაგონისტების ან ანტაციდების ერთდროული დანიშვნისას შესაძლებელია ვისმოდეგების სისტემური ექსპოზიცია, მაგრამ არ არის ცნობილი, თუ როგორია ვისმოდეგების ეფექტურობა ასეთ შემთხვევაში.

ვისმოდეგების გავლენა სხვა წამლებზე

კიბოს მქონე პაციენტებში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ვისმოდეგები როსიგლიტაზონთან (CYP2C8-ს სუბსტრატი) და ორალურ კონტრაცეპტივებთან (ეთინილესტრადიოლი და ნორეთისტერონი) ერთდროული დანიშვნისას არ ახდენს გავლენას მათ სისტემური ექსპოზიციაზე.

In vitro ჩატარებული კვლევების მიხედვით, ვისმოდეგობი აინჰიბირებს ფერმენტებს - CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 და გადამტანს - BCRP. ვისმოდეგობი არ იწვევს CYP2B6, ან CYP3A4/5 ინდუცირებას ადამიანის ჰეპატოციტებში.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ ჯგუფებში

2.5.1. ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულ ქალებში ერივეჯის გამოყენების ადექვატური და კარგად კონტროლირებადი კვლევები არ ჩატარებულა. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ ვისმოდეგობი ემბრიოტოქსიური და ტერატოგენულია. ვინაიდან ემბრიოგენეზში გადამწყვეტი როლი აკისრია Hedgehoge-ს სასიგნალო გზას, ხოლო ვისმოდეგობი უარყოფით გავლენას ახდენს პრე- და პოსტნატალურ განვითარებაზე (იხ. ქვეთავი 3.3 *პრეკლინიკური უსაფრთხოება*), პაციენტები უნდა იყვნენ გაფრთხილებული, რომ არ უნდა დაორსულდნენ ერივეჯით მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის დამთავრებიდან შვიდი თვის მანძილზე (იხ. ქვეთავი 2.4.1 *გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი*). რეპროდუქციული ასაკის ქალებმა ერივეჯით მკურნალობის პერიოდში და მკურნალობის დასრულებიდან შვიდი თვის მანძილზე უნდა გამოიყენონ კონტრაცეფციის ორი, მათთვის შესაფერისი მეთოდი (მათ შორის, ერთერთია შესატყვისი ბარიერული მეთოდი სპერმიციდებთან ერთად, თუ ისინი ხელმისაწვდომია (იხ. ქვეთავი 2.4.1 *გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები*)). პირველადი კონტრაცეფციის შესატყვისი მეთოდები (თუ სამედიცინო თვალსაზრისით მისაღებია) არის: კომბინირებული ჰორმონული კონტრაცეფცია, კანქვეშა ჰორმონული იმპლანტები, ჰორმონული პატჩები (კანზე დასაკრავი ჰორმონული საშუალებები), ჰორმონული კონტრაცეპტივები (ლევონოგესტრელ-გამომანთავისუფლებელი საშვილოსნოსშიდა სისტემა, დეპო მედროქსიპროგესტერონის აცეტატი), მილოვანი სტერილიზაცია, ვაზექტომია და საშვილოსნოსშიდა საშუალებები. მეორადი კონტრაცეფციის შესატყვისი მეთოდებია (ბარიერული მეთოდები): მამაკაცის ნებისმიერი სახის კონდომები (სპერმიციდებთან ერთად, თუ ისინი ხელმისაწვდომია) ან დიაფრაგმები (სპერმიციდებთან ერთად, თუ ისინი ხელმისაწვდომია).

ფერტილობა

ერივეჯმა შესაძლებელი იმოქმედოს ფერტილობაზე. ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში აღწერილია ამენორეის შემთხვევები, რომლებიც აღენიშნათ რეპროდუქციული ასაკის ქალებს (იხ. ქვეთავი 2.6.1 *გვერდითი მოვლენები, კლინიკური კვლევის მონაცემები*). ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით არ არის ცნობილი რამდენად შექცევადია შვილოსნობის ფუნქციის დარღვევა (იხ. ქვეთავი 3.3.3 *პრეკლინიკური უსაფრთხოება, ფერტილობის დარღვევა*). ერივეჯით მკურნალობის დაწყებამდე შვილოსნობის ფუნქციის

შენარჩუნების სტრატეგია უნდა განიხილოს რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალებთან ერთად.

2.5.2 მეძუძური დედები

გამოიყოფა თუ არა დედის რძეში ვისმოდევები არ არის ცნობილი. იმის გამო, რომ ერივეჯს აქვს პოტენციალი გამოიწვიოს განვითარების მძიმე დეფექტები ჩვილებში, რომლებიც დედის რძით იკვებებიან და პატარა ბავშვებში, იგი უკუნაჩვენებია მეძუძური დედებისათვის. (იხ. ქვეთავი 2.3 წინააღმდეგჩვენებები).

2.5.3 გამოყენება პედიატრიულ პაციენტებში

ვისმოდევების უსაფრთხოება და ეფექტურობა პედიატრიულ პაციენტებში შესწავლილი არ არის (იხ. ქვეთავები 2.4.1 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები, ზოგადი და 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება).

2.5.4 გამოყენება ხანდაზმულ პაციენტებში

კლინიკური კვლევებში მონაწილე ბაზალურუჯრედოვანი გავრცელებული კარცინომის მქონე პაციენტების (რომლებიც მკურნალობდნენ ერივეჯით) დაახლოებით 40% იყო ≥ 65 წლის ასაკის. არავითარი განსხვავება ხანდაზმულ და ახალგაზრდა პაციენტებს შორის არ იქნა ნანახი ერივეჯის უსაფრთხოების და ეფექტურობის მხრივ.

2.5.5 პაციენტები თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებით

ერივეჯის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში თირკმელების ფუნქციის დაქვეითებით შესწავლილი არ არის.

2.5.6. პაციენტები ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით

ერივეჯის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით შესწავლილი არ არის.

2.6 გვერდითი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევების მონაცემები

ერივეჯის უსაფრთხოება შესწავლილი იქნა კლინიკურ კვლევებში 450-ზე მეტი პაციენტის და ჯანმრთელი მოხალისეების მონაწილეობით. ქვემოთ მოყვანილი მონაცემები მიღებულია კვლევის შედეგად, რომელშიც მონაწილეობდა 138 პაციენტი გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომით. ეს პაციენტები მონოთერაპიის სახით იღებდნენ ერივეჯის ≥ 150 მგ ერთ დოზას მაინც.

ჩატარდა ოთხი ღია, I და II ფაზის კვლევა. კლინიკურ კვლევებში 150 მგ-ზე მაღალი დოზები არ იწვევდა პლაზმაში წამლის უფრო მაღალ კონცენტრაციას; ანალიზში ჩართული იყო იმ პაციენტთა მონაცემებიც, რომლებიც იღებდნენ 150 მგ-ზე მაღალ დოზას.

ცხრილში მოცემულია კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებული ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენები ($\geq 10\%$).

ცხრილი 1. გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მქონე პაციენტებში დაფიქსირებული ხშირი ($\geq 10\%$) გვერდითი მოვლენები.

ტერმინები MedDRA-ს მიხედვით	ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მქონე ყველა პაციენტი (n=138)		
	ყველა ხარისხის სიმსივნე* (%)	მე- 3 ხარისხის სიმსივნე* (%)	მე- 4 ხარისხის სიმსივნე* (%)
გასტროინტესტინალური დარღვევები			
გულისრევა	42 (30.4%)	1 (0.7%)	-
დიარეა	40 (29.0%)	1 (0.7%)	-
ყაბზობა	29 (21.0%)	-	-
პირღებინება	19 (13.8%)	-	-
ზოგადი დარღვევები და მიღების წესთან დაკავშირებული მდგომარეობები			
დაღლილობა	55 (39.9%)	7 (5.1%)	1 (0.7%)
გამოკვლევები			
წონის დაკლება	62 (44.9%)	10 (7.2%)	-
მეტაბოლიზმი და კვებითი დარღვევები			
მადის დაქვეითება	35 (25.4%)	3 (2.2%)	-
კუნთების, ჩონჩხის და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები			
კუნთების მტკივნეული სპაზმი	99 (71.7%)	5 (3.6%)	-
ნერვული სისტემის დარღვევები			
დისგეგზია (გემოს გაუკულმართება)	76 (55.1%)	-	-
აგეგზია (გემოს შეგრძნების დაკარგვა)	15 (10.9%)	-	-
დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ			
ალოპეცია	88 (63.8%)	-	-

MedDRA = სამედიცინო ლექსიკონი მარეგულირებელი საქმიანობისათვის

*NCI-CTCAE ვერსია 3.0

სხვა გვერდითი მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა შემთხვევათა >10%-ში.

რეპროდუქციული სისტემის დარღვევები: ბაზალუჯრედოვანი კარცინომის მქონე 138 პაციენტიდან ათი იყო რეპროდუქციული ასაკის ქალი. ამ პაციენტებიდან სამს (30%) მკურნალობისას განუვითარდა ამენორეა.

გვერდითი მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა შემთხვევათა <10%-ში:

გასტროინტესტინალური დარღვევები: ტკივილი მუცლის არეში.

დარღვევები მეტაბოლიზმისა და კვების მხრივ: დეჰიდრატაცია.

დარღვევები ჩონჩხისა და კუნთების მხრივ: კუნთების და ძვლების ტკივილი.

დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ: ჰიპოგეგზია (გემოს შეგრძნების დაქვეითება).

ზოგადად, ერთნაირი უსაფრთხოების პროფილი დაფიქსირდა მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის და ადგილობრივად განვითარებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მქონე პაციენტებში (იხ. ცხრილი ზევით)

2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები

გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მქონე 138 პაციენტს შორის მე-3 ხარისხის ლაბორატორიული პარამეტრების ცვლილებები იყო იშვიათი, დაფიქსირდა შემთხვევათა <5%-ში, მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული პარამეტრების ცვლილებები არ დაფიქსირებულა. ლაბორატორიული პარამეტრების ცვლილებები ($n>1$), რომლების საწყისი მაჩვენებლიდან გაიზარდა მე-3 ხარისხამდე იყო: პლაზმაში ნატრიუმის დაქვეითება ($n=6$), პლაზმაში კალიუმის დაქვეითება ($n=2$), და პლაზმაში შარდოვანას მომატება ($n=3$).

2.7 დოზის გადაჭარბება

ერივეჯის რეკომენდებულ დოზაზე (150მგ დღეში) 3.6-ჯერ მეტი დოზით დანიშვნისას პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის მომატება და ტოქსიურობა არ დაფიქსირებულა.

3. ფარმაცოლოგიური მახასიათებლები და ეფექტები

3.1 ფარმაცოდინამიური მახასიათებლები

გულის ელექტროფიზიოლოგია

ერივეჯი თერაპიული დოზით არ ახდენდა გავლენას QTc ინტერვალზე. რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა, პლაცებო-და პოზიტიურად კონტროლირებად, პარალელური ჯგუფების QTc კვლევაში, ჯანმრთელი პირები იღებდნენ ერივეჯს დოზით 150 მგ ყოველ 24 საათში 7 დღის განმავლობაში, პლაცებოს და

მოქსიფლოქსაცინის ერთჯერად პერორალურ დოზას. ერივეჯი არ ახდენდა მნიშვნელოვან გავლენას არც სხვა ეკგ პარამეტრებზე (გულისცემის სიხშირე, PR ინტერვალი, QRS ხანგრძლივობა, T-კბილის და U-კბილის მორფოლოგია).

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ვისმოდეგები არის დაბალი მოლეკულური წონის მქონე, ორალური გზით მისაღები Hedgehog-ს სასიგნალო გზის ინჰიბიტორი. ვისმოდეგები ბოჭავს და თრგუნავს Smoothed-ს ტრანსმემბრანულ პროტეინს (უჯრედის ზედაპირზე არსებული სიგნალის გადამცემი) და ამგვარად აფერხებს Hedgehog-ს სიგნალის გადაცემას.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

საერთაშორისო, ერთჯგუფიანი, მულტიცენტრული, დია, 2 კოჰორტიანი საბაზისო კვლევა ჩატარებული იქნა 104 პაციენტზე გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომით, მათ შორის, მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომით (n=33) და ლოკალურად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომით (n=71). მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა (mBCC) განისაზღვრებოდა როგორც ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, რომელიც გავრცელდა კანის ფარგლებს გარეთ სხეულის სხვა ნაწილებზე, ლიმფური კვანძების, ფილტვების, ძვლების და/ან შინაგანი ორგანოების ჩათვლით. ლოკალურად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის (laBCC) მქონე პაციენტებს აღენიშნებოდათ კანის დაზიანება, რომელიც გამორიცხავდა ქირურგიულ ჩარევას (არაოპერაბელური, ან როდესაც ოპერაცია გამოიწვევდა მნიშვნელოვან დეფორმაციას) და, რომელთათვისაც რადიოთერაპია იყო წარუმატებელი ან უკუნაჩვენები. კვლევაში ჩართვამდე ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის დიაგნოზი დადასტურებული იყო ჰისტოლოგიურად. გორლინის სინდრომის მქონე პაციენტები, რომლებსაც ქონდათ ერთი გავრცელებული BCC დაზიანება მაინც და აკმაყოფილებდნენ ჩართვის კრიტერიუმებს, ასევე მონაწილეობდნენ კვლევაში. პაციენტები ყოველდღიურად, პერორალურად იღებდნენ 150 მგ ვისმოდეგებს.

პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 62 წელი, მათ შორის 45% იყო 65 წელზე უფროსი ასაკის. პაციენტების უმეტესობა იყო მამაკაცი (61%), კავკასიური რასის წარმომადგენელი (100%). პაციენტების 32%-ს ქონდა მეტასტაზური დაავადება (mBCC), ხოლო 68%-ს ლოკალურად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა (laBCC). მეტასტაზური დაავადების კოჰორტაში შემავალ თითქმის ყველა პაციენტს (97%) ჩატარებული ქონდა მკურნალობა: ქირურგიული ჩარევა (97%), რადიოთერაპია (58%) და სისტემური თერაპია (30%). ლოკალურად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის კოჰორტაში ასევე თითქმის ყველა პაციენტს ქონდა ჩატარებული მკურნალობა (94%) ქირურგიული ჩარევის

(89%), რადიოთერაპიის (27%), და სისტემური/ ადგილობრივი თერაპიის (11%) ჩათვლით. მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა ყველა პაციენტისათვის იყო 9.8 თვე (0.7-დან 18.7 თვემდე).

კვლევის პირველადი საბოლოო მოზანი იყო ობიექტური პასუხის სიხშირე, რომელსაც აფასებდა დამოუკიდებელი ჯგუფი (IRF) და, რომლის მონაცემებიც მოყვანილია ცხრილში 2. ობიექტური პასუხი განისაზღვრა როგორც სრული ან ნაწილობრივი პასუხი, რომელიც დადგინდა ორი თანმიმდევრული შეფასების შედეგად, რომელთა შორის ინტერვალი იყო სულ მცირე ოთხი კვირა. მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის (mBCC) კოჰორტში სიმსივნის პასუხი შეფასდა სოლიდური სიმსივნის პასუხის შეფასების კრიტერიუმების (RECIST) 1.0 ვერსიის მიხედვით. ადგილობრივად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის (laBCC) კოჰორტში სიმსივნის პასუხი შეფასდა სიმსივნის გარეგანი ვიზუალური დათვალიერების და ულტერაციის, სიმსივნის ვიზუალიზაციის (თუკი შეესაბამებოდა) და სიმსივნის ბიოფსიის საფუძველზე.

ჩაითვალა, რომ პაციენტი მკურნალობაზე პასუხობს, თუ ქვემოთმოყვანილიდან ერთერთი კრიტერიუმი მაინც სრულდებოდა და თუ მას არ აღენიშნებოდა პროგრესირება: (1) სამიზნე დაზიანების ზომის $\geq 30\%$ - ით (ყველაზე გრძელი დიამეტრის ჯამი [SLD]) შემცირება საწყისი ზომიდან, რაც დასტურდება რადიოგრაფიული შეფასებით; (2) სამიზნე დაზიანებების გარეგნულად ხილული ნაწილის $\geq 30\%$ -ით შემცირება საწყისი ზომიდან; ყველა სამიზნე დაზიანების ულტერაციის სრული ალაგება.

ცხრილი 2. ობიექტური პასუხის სიხშირე: პაციენტები, რომლებშიც შეფასდა ეფექტურობა*†

	პირველადი სამიზნე:		მეორადი სამიზნე:	
	IRF-ს მიხედვით შეფასებული ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR) mBCC (n = 33)	laBCC (n = 63)	მკვლევარის შეფასებული ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR) mBCC (n = 33)	laBCC (n = 63)
მოპასუხეები	10 (30.3%)	27 (42.9%)	15 (45.5%)	38 (60.3%)
სტაბილური	21	24	15	15
დაავადება პროგრესირებადი	1	8	2	6
დაავადება ‡				
95% CI ყველა პასუხისათვის	(15.6%–48.2%)	(30.5%–56.0%)	(28.1%–62.2%)	(47.2%–71.7%)
p-მაჩვენებელი (ცალმხრივი)	0.0011	< 0.0001	NA	NA

NA = არ შეესაბამება

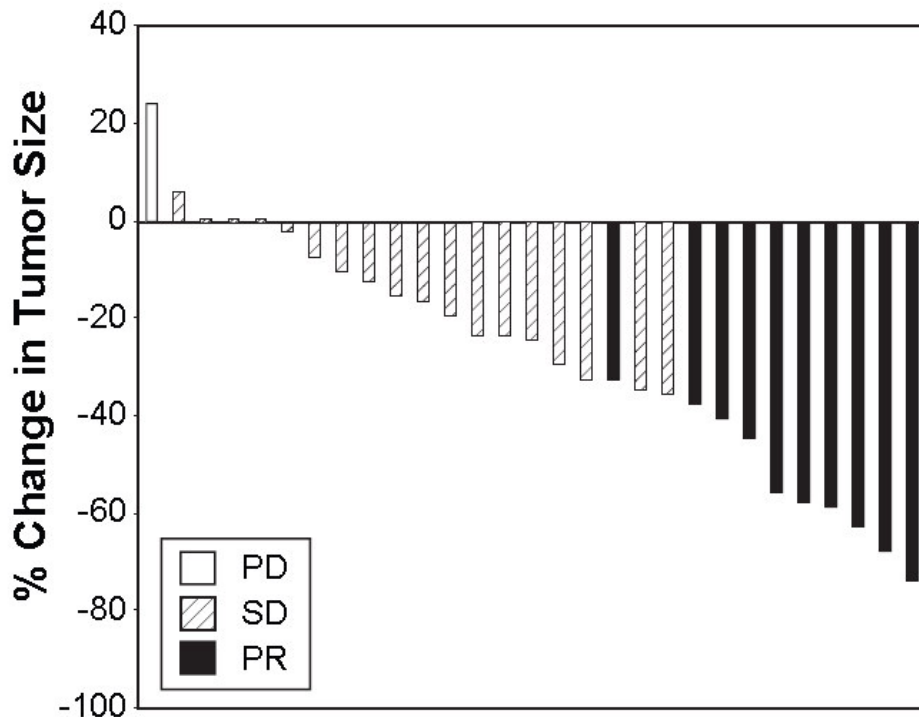
*პაციენტები, რომლებშიც შეფასდა ეფექტურობა (Efficacy-evaluable patient) - კვლევაში ჩართული პაციენტები, რომლებმაც მიიღეს ერივეჯის ნებისმიერი დოზა და, რომლებსაც სიმსივნური ქსოვილის ბიოფსიის საფუძველზე დამოუკიდებელმა მორფოლოგებმა დადუდგინეს ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა

† არ შეფასებული/გამორჩენილი მონაცემები იყო 1 mBCC-ს და 4 laBCC-ს მქონე პაციენტების.

‡ ადგილობრივად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის კოჰორტში პროგრესირებას მიჩნეული იყო, თუკი აკმაყოფილებდა ჩამოთვლილთაგან ერთ კრიტერიუმს მაინც: (1) სამიზნე დაზიანების ზომის $\geq 20\%$ -ით (ყველაზე გრძელი დიამეტრის ჯამი [SLD]) შემცირება საწყისი ზომიდან, რაც დასტურდება რადიოგრაფიული ან ვიზუალური შეფასებით; (2) სამიზნე დაზიანების ახალი ულცერაცია, შეხორცების ნიშნების გარეშე სულ მცირე 2 კვირის განმავლობაში; (3) ახალი დაზიანება, რაც დასტურდება რადიოგრაფიული ან ვიზუალური შეფასებით; (4) არასამიზნე დაზიანების პროგრესირება RECIST-ს მიხედვით.

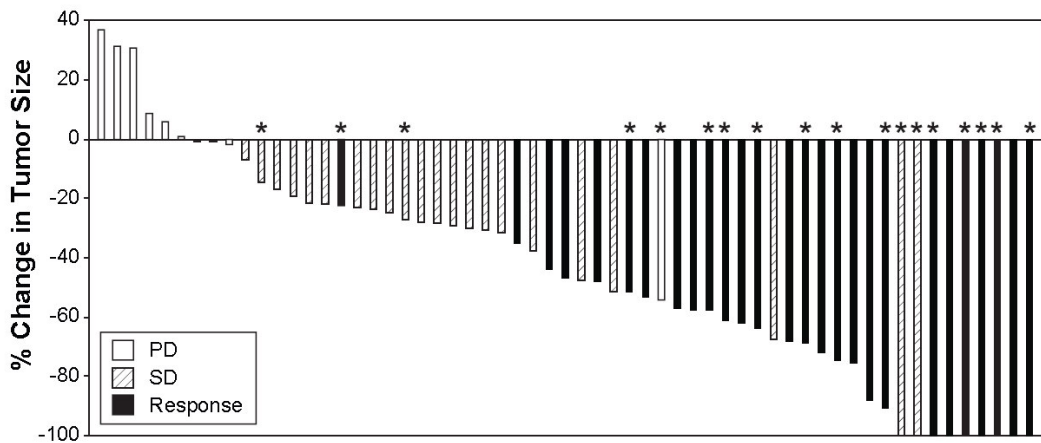
სურათებზე 1 და 2 წარმოდგენილია გარვიკული გამოსახულება, რომელიც ასახავს ყოველი პაციენტის სამიზნე დაზიანების მაქსიმალურ შემცირებას. IRF-ს შეფასების მიხედვით პაციენტების უმეტესობას ორივე კოჰორტში აღენიშნებოდა სიმსივნის ზომებში შემცირება.

სურათი 1.
მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის კოჰორტი



შენიშვნა: სიმსივნის ზომად მიჩნეულია სამიზნე დაზიანების ყველაზე გრძელი დიამეტრის ჯამი . PD = პროგრესირებადი დაავადება, SD = სტაბილური დაავადება, PR = ნაწილობრივი პასუხი. 3 პაციენტს აღენიშნა სიმსივნის ზომაში შემცირების საუკეთესო %-ლი მაჩვენებელი; გრაფიკულ გამოსახულებაში ისინი წარმოდგენილი არიან მინიმალური პოზიტიური სვეტებით. 4 პაციენტის მონაცემი არ არის შეტანილი გრაფიკულ გამოსახულებაში: სტაბილური დაავადების მქონე 3 პაციენტის შემთხვევაში შეფასებული იყო არასამიზნე დაზიანება და 1 შემთხვევა იყო შეუფასებელი.

სურათი 2. ადგილობრივად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის კოჰორტი



შენიშვნა: სიმსივნის ზომად მიჩნეულია სამიზნე დაზიანების ყველაზე გრძელი დიამეტრის ჯამი . PD = პროგრესირებადი დაავადება, SD = სტაბილური დაავადება, R = ნაწილობრივი პასუხი, * = ულცერაციის სრული რეზოლუცია. 4 პაციენტის შემთხვევაში არ მომხდარა დაზიანების შეფასება და მათი მონაცემები არ არის წარმოდგენილი გრაფიკულ გამოსახულებაში.

დამატებით, მეორადი სამიზნე მოიცავდა პასუხის ხანგრძლივობას (DoR), პროგრესირებისგან თავისუფალ პერიოდს (PFS), ჰისტოპათოლოგიურ პასუხს და საერთო გადარჩენადობას (OS).

მეტასტაზური ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 7.6 თვე (95% CI: 5.62, ვერ ფასდება) IRF-ის მიხედვით და 12.9 თვე (95% CI: 5.55, 12.91) INV-ს მიხედვით. IRF-ის მიხედვით შემთხვევათა უმრავლესობაში (10-დან 6 მოპასუხე) პასუხი დაფიქსირდა მე-8 კვირაზე და დამატებითი პასუხები დაფიქსირდა შემდგომი შეფასებებისას. პროგრესირებისგან თავისუფალი საშუალო პერიოდი იყო 9.5 თვე (95% CI: 7.36, ვერ ფასდება) IRF-ის მიხედვით და 9.2 თვე (95% CI: 7.39, ვერ ფასდება) INV-ს მიხედვით. საშუალო საერთო გადარჩენადობა არ იქნა მიღწეული (95% CI: 13.86, ვერ ფასდება).

ადგილობრივად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 7.6 თვე (95% CI: 5.65, 9.66) IRF-ის მიხედვით და 7.6 თვე (95% CI: 7.43, ვერ ფასდება) INV-ს მიხედვით. IRF-ის მიხედვით შემთხვევათა უმრავლესობაში (27-დან 14 მოპასუხე) პასუხი დაფიქსირდა მე-8 კვირაზე და დამატებითი პასუხები დაფიქსირდა მოგვიანებით შეფასებებისას. ადგილობრივად გავრცელებული ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის მქონე პაციენტების 54 %-ს (n=63) 24-ე კვირაზე აღენიშნა ჰისტოპათოლოგიური პასუხი ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომის ნიშნების გარეშე. პროგრესირებისგან თავისუფალი საშუალო პერიოდი იყო 9.5 თვე (95% CI: 7.39, 11.93) IRF-ის მიხედვით და 11.3 თვე (95% CI: 9.46, 16.82) INV-ს მიხედვით. საშუალო საერთო გადარჩენადობა არ იქნა მიღწეული (95% CI: 17.61, ვერ ფასდება).

3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

3.2.1 აბსორბცია

ვისმოდები - ნივთიერებაა, რომელსაც ახასიათებს მაღალი გამტარობის უნარი, ნაკლებად იხსნება წყალში (კლასი 2 ბიოფარმაცევტული (BSC) კლასიფიკაციის მიხედვით). ვისმოდების ერთჯერადი დოზის აბსოლუტური ბიომეღწევაა 31.8%. ფარმაკოკინეტიკა დოზის პროპორციული არ არის, ერთჯერადად მიღებული 270 და 540 მგ ვისმოდების შემდეგ არ იზრდება პროპორციულად. არ იზრდება პროპორციულად ბიომეღწევაზე საკვები გავლენას არ ახდენს, ამიტომ წამლის მიღება საკვების მიღებასთან კვშირში არ არის.

3.2.2 განაწილება

ვისმოდების განაწილების მოცულობა დაბალია, ვარიებს 16.4-დან 26.6 l-მდე. In vitro კლინიკურად მნიშვნელოვან კონცენტრაციებში გამოირჩევა პლაზმის ცილებთან დაკავშირების მაღალი უნარით (97%). ვისმოდები უერთდება ადამიანის შრატის ალბუმინს და ალფა-1-მჟავა გლიკოპროტეინს. In vitro კლინიკურად მნიშვნელოვან კონცენტრაციებში გამოირჩევა ალფა-1-მჟავა გლიკოპროტეინთან შებოჭვის კარგი უნარით. Ex vivo პაციენტებში ასევე გამოირჩევა პლაზმის ცილებთან შებოჭვის მაღალი უნარით (>99%). ვისმოდების კონცენტრაცია მჭიდროდ არის დაკავშირებული ალფა-1-მჟავა გლიკოპროტეინის კონცენტრაციასთან: შრატში ალფა-1-მჟავა გლიკოპროტეინის და ვისმოდების კონცენტრაციების ცვლილება მიმდინარეობს პარალელურად, ხოლო შეუბოჭავი ვისმოდების კონცენტრაცია შრატში ძალიან დაბალია.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

ვისმოდეგები ნელა ელიმინირდება ბიოტრანსფორმაციის და შეუცვლელი მეტაბოლიტის ექსკრეციის გზით. პლაზმაში ვისმოდეგები სჭარბობს შეუცვლელი სახით და მისი კონცენტრაცია ყველა მოცირკულირე კომპონენტების 98%-ზე მეტს. ვისმოდეგები (98%). ვისმოდეგების მეტაბოლიზმის გზა ადამიანებში მოიცავს ოქსიდაციას, გლუკურონიდაციას და პირიდინული რგოლის დაშლას. In vitro რეკომბინანტული იზოფერმენტები CYP2C9 და CYP3A4/5 ჩართული არიან ორი ძირითადი მეტაბოლიტის წარმოქმნაში, რომლებიც გამოიყოფა განავლით.

3.2.4 გამოყოფა

ვისმოდეგების პერორალურად მიღებული ერთჯერადი დოზის შემდეგ შეიმჩნევა უნიკალური ფარმაკოკინეტიკური პროფილი: ვისმოდეგები მყარად ინარჩუნებს კონცენტრაციას შრატში ერთსა და იმავე დონეზე, საბოლოო ნახევრადგამოყოფის პერიოდი შეადგენს 12 დღეს.

დღეში ერთხელ ხანგრძლივი მიღების შემთხვევაში ვისმოდეგების ფარმაკოკინეტიკური პროფილი ხდება არახაზოვანი. ერთჯერადი დოზის მიღებისას მყარი კონცენტრაცია პლაზმაში მოსალოდნელზე უფრო სწრაფად მიიღწევა (როგორც წესი, დაახლოებით 7 დღეში წამლის უწყვეტი ყოველდღიური მიღების პირობებში), ხოლო კუმულაცია მოსალოდნელზე უფრო დაბალია. ყოველდღიური უწყვეტი მიღების შემთხვევაში, პლაზმაში მყარი კონცენტრაციების შენარჩუნების გათვალისწინებით, ვისმოდეგების ნახევრადგამოყოფის პერიოდი შეადგენს 4 დღეს.

რადიოაქტიული ნიშნულის მქონე ვისმოდეგების პერორალური მიღების შემდეგ, პრეპარატი შეიწოვება და ნელა გამოიყოფა ბიოტრანსფორმაციის და შეუცვლელი მეტაბოლიტის ექსკრეციის გზით. მიღებული დოზის 82% გამოიყოფა განავლით და 4.4% შარდით. ვისმოდეგები და მისი მეტაბოლიზმის პროდუქტები, ძირითადად, გამოიყოფა ნაღველთან ერთად.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში

პედიატრიული პაციენტები

პედიატრიული პაციენტების შესახებ მონაცემები არ არის.

ხანდაზმული პაციენტები

ხანდაზმული პაციენტების შესახებ არსებული მონაცემები მწირია. პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი მიუთითებს, რომ ასაკი კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს ვისმოდეგების კონცენტრაციებზე.

თირკმლისა და ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

თირკმლის და ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებთან დაკავშირებით არასაკმარისი მონაცემები არსებობს. ხუთი კლინიკური კვლევის კომბინირებული მონაცემების პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზზე დაყრდნობით, დადგენილია, რომ თირკმლის ფუნქცია (კრეატინინის კლირენსი) და ღვიძლის ფუნქცია (ალტ, ასტ, საერთო პროტეინი და საერთო ბილირუბინი) არ ახდენენ გავლენას ვისმოდეგების ფარმაკოკინეტიკაზე.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება**3.3.1 კანცეროგენობა**

სპეციალური კვლევები ვისმოდეგების კანცეროგენობის გამოსავლენად არ ჩატარებულა. მიუხედავად ამისა, ვისმოდეგებით ნამკურნალე ვრთხებში დაფიქსირდა პილომატრიკომა (კეთილთვისებიანი კანქვეშა ნეოპლაზმა). ვისმოდეგების კლინიკურ კვლევებში პილომატრიკომის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა. ამის გამო, ამ თავისებურების რელევანტურობა პაციენტებისათვის ცნობილი არ არის.

3.3.2 მუტაგენობა

ვისმოდეგები გენოტოქსიური არ აღმოჩნდა in vitro კვლევებისას (ეიმის მუტაციის ტესტი *Salmonella* და *Escherichia coli*-ზე და ქრომოსომული აბერაციების ტესტი ადამიანის პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებზე) მეტაბოლური აქტივაციის სისტემის არსებობისას ან მის გარეშე.

ვისმოდეგები არ აღმოჩნდა გენოტოქსიური in-vivo მიკრობირთვულ კვლევებში, როდესაც გამოიყენებოდა ერთჯერადი დოზები 2000მგ/კგ-მდე (12000 მგ/მ²; სხეულის ზედაპირის ფართობზე გადათვლის შემთხვევაში ეს დოზა დაახლოებით 120-ჯერ აღემატება რეკომენდებულ ადამიანის დოზას).

3.3.3 ფერტილობის ფუნქციის დარღვევა

სპეციალური კვლევები ვისმოდეგების გავლენის დასადგენად ფერტილობაზე (რეპროდუქციის უნარზე) არ ჩატარებულა.

მეთოდოლოგიური შეზღუდვების გამო მამრ ძაღლებსა და ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების მიხედვით საბოლოო დასკვნების გამოტანა არ ჩაითვალა მართებულად. სასქესო უჯრედების პროგრესული დეგენერაცია და ჰიპოსპერმია დაფიქსირდა შედარებით ახალგაზრდა ძაღლებში, რომლებიც 4 კვირის მანძილზე იღებდნენ დოზას ≥ 50 მგ/კგ/დღეში (რაც დაახლოებით 2.2-ჯერ აღემატება AUC_{0-24h} კლინიკურ ექსპოზიციას ადამიანისათვის რეკომენდებული დოზის შემთხვევაში), რომლებმაც არ

განიცადეს უკუგანვითარება 4 კვირიანი აღდგენის პერიოდის შემდეგ. მსგავსი შედეგები არ დაფიქსირებულა სქესობრივად მომწიფებულ ძალღებში იგივე დოზის მიღებისას 13 კვირიანი და 26 კვირიანი ტოქსიურობის კვლევებში.

მოდრავი სპერმის შედარებითი პროცენტული შემცველობის შემცირება დაფიქსირდა მამრობითი სქესის ვირთაგვებში, რომლებიც 26 კვირის მანძილზე იღებდნენ დოზას ≥ 15 მგ/კგ/დღეში (შეესაბამება ადამიანისათვის რეკომენდებული დოზების ექსპოზიციის AUC_{0-24h} 34%-ს). აღნიშნულის უკუგანვითარება არ ხდებოდა 8 კვირიანი აღდგენის პერიოდის მანძილზე. სათესლე ჯირკვლებში შესატყვისი მიკროსკოპული ცვლილებები, ეპიდიდმიტი, და სპერმის რაოდენობის, განვითარების სტადიების და მორფოლოგიის ცვლილებები არ დაფიქსირებულა.

მდედრობითი სქესის ვირთაგვებში, რომლებიც იღებდნენ 26 კვირის მანძილზე დოზას 100 მგ/კგ/დღეში, აღინიშნა ყვითელი სხეულის ოდენობის შემცირება (რაც დაახლოებით 1.1-ჯერ აღემატება AUC_{0-24h} კლინიკურ ექსპოზიციას ადამიანისათვის რეკომენდებული დოზის შემთხვევაში), რომელმაც არ განიცადა უკუგანვითარება აღდგენის 8 კვირიან პერიოდის განმავლობაში.

3.3.4 ტერატოგენობა

ემბრიოფეტალურ ტერატოგენობის კვლევაში, ორსული ვირთაგვებისათვის ემბრიოგენეზის პერიოდის განმავლობაში ყოველდღიურად შეყავდათ ვისმოდეგები. ვისმოდეგები გადიოდა პლაცენტარულ ბარიერს და მძიმე ტოქსიურობას ავლენდა განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის მიმართ. მალფორმაციები, კრანოფაციალური ანომალიების ჩათვლით, ღია პერინეუმი და თითების ნაკლებობა, ან შეზრდილი თითები დაფიქსირდა იმ მდედრების ნაყოფებში, რომლებსაც აძლევდნენ დოზას 10 მგ/კგ/დღეში (დაახლოებით 20% ადამიანის კლინიკური ექსპოზიციის AUC_{0-24h} მიხედვით). ნაყოფის განუვითარებლობა და არასრული ან გაუძვალელებელი მკერდის ძვლის ან ხერხემლის ელემენტების ან პროქსიმალური ფალანგების და კლანჭების განუვითარებლობა ასევე გახშირებული იყო 10 მგ/კგ/დღეში დოზირებისას. ვისმოდეგები ემბრიოფეტალური იყო ≥ 60 მგ/კგ/დღეში დოზების მიღებისას (რაც დაახლოებით 2.8-ჯერ აღემატება ადამიანის კლინიკურ ექსპოზიციას AUC_{0-24h} მიხედვით).

3.3.5 სხვა

ვისმოდეგების ტოქსიურობის კვლევებმა აჩვენა, რომ გვერდითი მოვლენების რისკი პოსტნატალური განვითარების პერიოდშიც არსებობს. ვისმოდეგების შეყვანამ ვირთაგვებში გამოიწვია ზრდის პროცესში მყოფი კბილების შეუქცევადი ცვლილებები (ოდონტობლასტების დეგენერაცია/ნეკროზი, კბილის პულპაში სითხით სავსე კისტების ჩამოყალიბება, ფესვის არხის გაძვალეობა და ჰემორაგიები) და ეპიფიზური ზრდის ფირფიტის დახურვა.

ნევროლოგიური გვერდითი მოვლენები კუნთთა შეკრთომების და სხეულის და კიდურების ტრემორის სახით აღინიშნა ვირთაგვებზე ჩატარებულ ვისმოდეგების ტოქსიურობის კვლევებში. ეს მოვლენები მთლიანად გაქრა წამლის მიღების შემდეგ და არ იყო ასოცირებული მიკროსკოპულ ცვლილებებთან. ნერვული სისტემის რა ნაწილი - ცენტრალური თუ პერიფერიული - მონაწილეობდა ამ ეფექტების განვითარებაში არ იქნა დადგენილი. თუმცა, ვირთაგვების მთელი სხეულის აუტორადიოგრაფიამ აჩვენა, რომ ვისმოდეგების ძალიან მცირე რაოდენობა შეაღწევს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. ძაღლებზე ჩატარებულ კვლევებში მსგავსი კლინიკური ნიშნები არ დაფიქსირებულა.

ვისმოდეგების ტოქსიურობის კვლევებში ასევე დაფიქსირდა გემოვნების ბოლქვების რაოდენობის შემცირება ვირთაგვებში და ალოპეცია ძაღლებსა და ვირთაგვებში. ორივე ცვლილება უკუგანვითარდა მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალი ტემპერატურის პირობებში.

4.2 განსაკუთრებული მითითებები გამოყენების, მოპყრობის და გადაყრა/განადგურების შესახებ

არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება კოლოფზე მითითებული ვარგისობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

გამოყენებელი/ვადაგასული წამლის გადაყრა/განადგურება

წამლების თავისუფლად გადაგდება გარემოში მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი. წამლები არ უნდა ჩაისხას/ჩაიყაროს წყალში და საყოფაცხოვრებო ნაგავში. თუ ხელმისაწვდომია თქვენს რეგიონში, გამოიყენეთ სპეციალური “შესაგროვებელი სისტემები”.

4.3 შეფუთვა

მყარი კაფსულები 150 მგ 28

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისათვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე.

ნოემბერი 2012

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, Basel, Switzerland
Patheon Inc.- მიერ, Mississauga, Canada