República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3466-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 22 de Abril de 2019

Referencia: EX-2019-02051774-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-02051774-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q e. I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERIVEDGE / VISMODEGIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / 150 mg; aprobada por Certificado N° 57.646.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q e. I. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERIVEDGE / VISMODEGIB, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-09830198-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-09828043-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.646, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-02051774-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.22 10:33:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.22 10:33:17 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición N° 5904/96)

Erivedge®
Vismodegib
Roche

Cápsulas duras

Industria canadiense
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada cápsula dura contiene 150 mg de vismodegib, en un excipiente compuesto por:
Masa de relleno de la cápsula:
Celulosa microcristalina PH101: 87,3 mg, lactosa monohidratada 71,5 mg, laurilsulfato de sodio 7,0 mg, povidona K29/32: 10,5 mg, carboximetilalmidón sódico 17,5 mg, talco 3,5 mg y estearato de magnesio 1,7 mg.
Cuerpo de la cubierta de la cápsula (composición aproximada):
Óxido de hierro rojo (E172) 0,09%, dióxido de titanio 2,34%, gelatina c.s.p. 100% y tinta de impresión (goma laca esterificada al 20% y óxido de hierro negro).
Tapa de la cubierta de la cápsula (composición aproximada):
Óxido de hierro negro (E172) 0,28%, dióxido de titanio 1,36%, gelatina c.s.p. 100% y tinta de impresión (goma laca esterificada al 20% y óxido de hierro negro).

Acción terapéutica

Agente antineoplásico.

Indicaciones

Erivedge está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Carcinoma de células basales metastásico y/o localmente avanzado, en los que la cirugía o radioterapia es inadecuada *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).*

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARITA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01X X43.
Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Vismodegib es una molécula pequeña inhibidora de la vía de Hedgehog, que está disponible para administración por vía oral. La vía de señalización de Hedgehog, a través de la proteína de la transmembrana Smoothened (SMO), guía la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción producto del oncogén amplificado en glioma (GLI) y la inducción de los genes diana Hedgehog. Muchos de estos genes están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Vismodegib se une a la proteína SMO y la inhibe, por lo que bloquea la señal de transducción Hedgehog.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayo clínico ERIVANCE BCC (SHH4476g)
Ensayo clínico pivotal de dos cohortes, internacional, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento, llevado a cabo en 104 pacientes con Carcinoma de Células Basales avanzado (CCBa), incluyendo Carcinoma de Células Basales metastásico (CCBm) (n = 33) y Carcinoma de Células Basales localmente avanzado (CCBla) (n = 71). El Carcinoma de Células Basales metastásico (CCBm) se define como Carcinoma de Células Basales (CCB) que se ha extendido a través de la piel a otras partes del cuerpo, incluyendo los nódulos linfáticos, pulmones, huesos y/u órganos internos. Los pacientes con Carcinoma de Células Basales localmente avanzado (CCBla) presentan lesiones cutáneas que no son adecuadas para cirugía (inoperable, con recidivas múltiples, donde las resecciones curativas no fueron estimadas como adecuadas o donde la operación provocaría una deformidad sustancial o morbilidad) y para quienes la radioterapia fracasó, estaba contraindicada o era inapropiada. Con anterioridad a la inclusión en el estudio se confirmó el diagnóstico de CCB mediante un examen histológico. Se consideraron aptos para participar en el estudio a los pacientes con Síndrome de Gorlin que tuvieran al menos una lesión de CCB avanzado y que cumplieran los criterios de inclusión. Los pacientes recibieron una dosis oral diaria de 150 mg de Erivedge.

La mediana de edad de la población sobre la que se evaluó la eficacia fue de 62 años (el 45% tenía al menos 65 años), el 61% era de sexo masculino y el 100% caucásico; el 32% tenía CCBm y el 68% Carcinoma de Células Basales localmente avanzado (CCBla). Para la cohorte del CCBm el 97% tuvo un tratamiento previo, incluyendo cirugía (97%), radioterapia (58%) y terapias sistémicas (30%). Para la cohorte de CCBla (n = 63), el 94% recibió un tratamiento previo, incluyendo cirugía (89%), radioterapia (27%) y terapias sistémicas/tópicas (11%). La duración media del tratamiento para todos los pacientes fue de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8 meses).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

El criterio de valoración primario fue la tasa de respuesta objetiva evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). Los resultados del análisis primario (9 meses después de la inclusión del último paciente) y del seguimiento adicional de 12 meses (total de 21 meses) se resumen en la Tabla 1.

El criterio de valoración secundario fue la tasa de respuesta objetiva evaluada por el Investigador. Los resultados del análisis primario (9 meses después de la inclusión del último paciente) y del seguimiento adicional de 30 meses (total de 39 meses) se resumen en la Tabla 1.

Se definió como respuesta objetiva, a aquella parcial o completa determinada por dos evaluaciones consecutivas llevadas a cabo con 4 semanas de diferencia. En la cohorte de CCBm, la respuesta tumoral se evaluó mediante los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.0. En la cohorte de CCBla, la respuesta tumoral se determinó sobre la base del examen visual del tumor y la ulceración externa, las imágenes del tumor (si correspondía), y la biopsia tumoral.

Se consideró que un paciente era respondedor en la cohorte de CCBla si cumplía al menos uno de los siguientes criterios, y no experimentaba progresión: (1) reducción en el tamaño de la lesión diana respecto del tamaño basal ≥ 30% (suma del diámetro mayor [SDM]), determinado mediante radiografía; (2) reducción ≥ 30% en la suma del diámetro mayor [SDM] respecto del valor basal en la dimensión externamente visible de las lesiones diana; (3) resolución completa de la ulceración de todas las lesiones diana.

Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyen duración mediana de las respuestas, sobrevida libre de progresión, respuesta histopatológica y sobrevida global. Los datos más relevantes se resumen en la Tabla 1.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARCHESINI
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 1. SHH4476g: Resultados de eficacia de Erivedge evaluados por el CRI a los 21 meses (9 meses después de la inclusión del último paciente y 12 meses de seguimiento adicional) y por el Investigador a los 39 meses (9 meses después de la inclusión del último paciente y 30 meses de seguimiento adicional): pacientes evaluables para eficacia*,†

Resultados	Evaluados por el CRI		Evaluados por el Investigador	
	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)
	Criterio de valoración primario		Criterio de valoración secundario	
Tasa de respuesta objetiva Respondedores Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable Progresión de la enfermedad‡ IC del 95% para Respuesta global Valor de p (una parte)‡‡	11 (33,3%) 0 11 (33,3%) 20 1 (19,2%; 51,8%) NA	30 (47,6%) 14 (22,2%) 16 (25,4%) 22 8 (35,5%; 60,6%) NA	16 (48,5%) 0 16 (48,5%) 14 2 (30,8%; 66,2%) NA	38 (60,3%) 20 (31,7%) 18 (28,6%) 15 6 (47,2%; 71,7%) NA
Duración mediana de las respuestas (meses) (IC del 95%)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Sobrevida libre de progresión mediana (meses) (IC del 95%)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
Sobrevida global mediana (meses) (IC del 95%)			33,4 (18,1; NE)	No alcanzada (NE)
Tasa de sobrevida a 1 año (IC del 95%)			78,7% (64,7; 92,7)	93,2% (86,8; 99,6)

NE= no estimable. NA = no aplica.

* Población de pacientes evaluable para eficacia: se define como todos los pacientes incorporados que habían recibido cualquier cantidad de Erivedge y cuya interpretación de las muestras conservadas de tejido o de la biopsia basal por un anatomopatólogo independiente era compatible con CCB.

† Los datos no evaluables o perdidos incluyeron 1 paciente con CCBm y 4 con CCBla.

‡ La progresión en la cohorte de pacientes con CCBla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: (1) aumento ≥ 20 % en la suma de las dimensiones mayores (SDM) desde el punto más bajo en las lesiones diana (ya sea mediante radiografía o por la dimensión externamente visible), (2) nuevas úlceras en las lesiones diana persistentes sin evidencias de curación durante al menos 2 semanas, (3) nuevas lesiones según la evaluación radiográfica o exámenes físicos, (4) progresión de lesiones no diana según los criterios RECIST.

** El 54% de los pacientes con CCBla no tenía evidencia histopatológica de CCB a las 24 semanas.

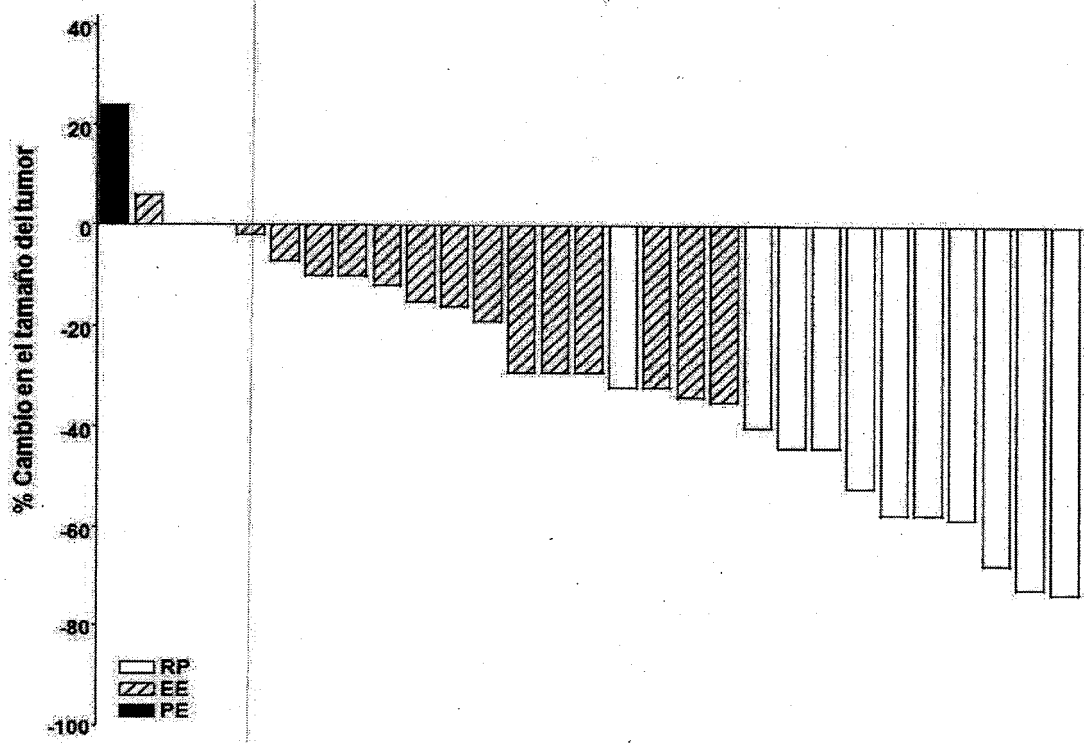
‡‡ Basados en el análisis primario llevado a cabo a los 9 meses después de la inclusión del último paciente.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Como se muestra en los gráficos en cascada de las Figuras 1 y 2, que representan la reducción máxima en el tamaño de la(s) lesión(es) diana en cada paciente, en ambas cohortes la mayoría de los pacientes experimentaron una reducción del tamaño tumoral según la evaluación del CRI a los 12 meses de seguimiento.

Figura 1. SHH4476g: Cohorte CCB metastásico

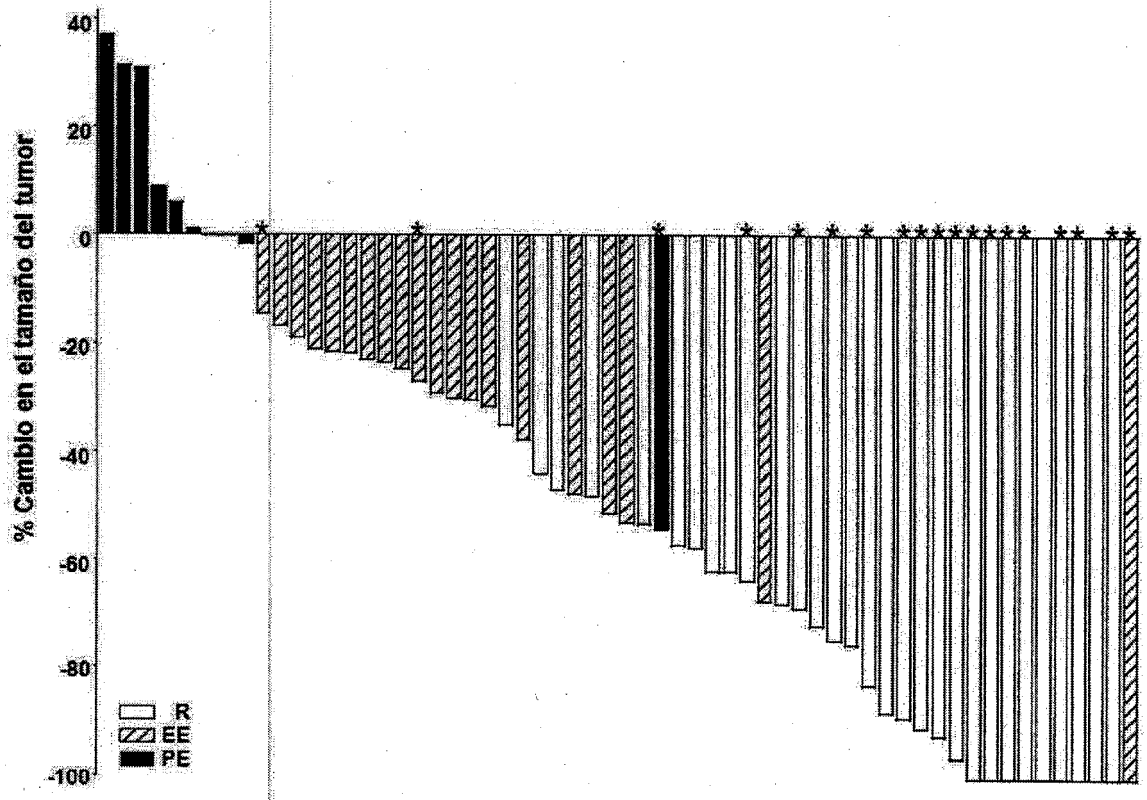


Nota: El tamaño tumoral se basa en la suma de las mayores dimensiones de las lesiones diana.
PE = Progresión de la Enfermedad, EE = Enfermedad Estable, RP = Respuesta Parcial. En 3 pacientes el mejor cambio porcentual del tamaño tumoral fue de 0; éstos están representados en la figura por barras positivas mínimas. En la figura se excluyeron 4 pacientes: 3 con enfermedad estable fueron evaluados sólo por lesiones no diana y 1 no fue evaluado.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Figura 2. SHH4476g: Cohorte CCB localmente avanzado



Nota: El tamaño tumoral se basa en la suma de las mayores dimensiones de las lesiones diana.
PE = Progresión de la Enfermedad, EE = Enfermedad Estable, R = Respuesta, * = completa resolución de la(s) úlcera(s).
La evaluación de la respuesta se basó en una variable compuesta definida anteriormente. En 4 pacientes no se midieron las lesiones y por lo tanto no se incluyeron en el gráfico.

En el momento del análisis primario para CCBm, la mayoría de las respuestas evaluadas por el CRI (6 de 10 respondedores) se produjo en la semana 8 y no se observaron respuestas adicionales en las evaluaciones posteriores. En cuanto a CCBla, la mayoría de las respuestas evaluadas por el CRI (14 de 27 respondedores) tuvo lugar en la semana 8 y no se detectaron respuestas adicionales en las evaluaciones posteriores. El 54% de los pacientes con CCBla (n = 63) tuvo una respuesta histopatológica sin evidencia de CCB a las 24 semanas.

Tiempo hasta la máxima reducción del tumor
Entre los pacientes que lograron una reducción del tumor, el tiempo mediano hasta la máxima reducción del tumor fue de 5,6 y 5,5 meses para pacientes con CCBla y CCBm, respectivamente, basándose en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). De acuerdo con la estimación del Investigador, el tiempo mediano hasta la máxima reducción del tumor fue de 6,7 y 5,5 meses para pacientes con CCBla y CCBm, respectivamente.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.936.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Electrofisiología cardíaca
No se registró ningún efecto con dosis terapéuticas de Erivedge sobre el intervalo QTc. En un estudio doble-ciego, aleatorizado, controlado con placebo y control positivo, de grupos paralelos, de QTc, se administraron 150 mg de Erivedge en sujetos sanos cada 24 horas durante 7 días, placebo y una dosis oral única de moxifloxacina. De manera similar, Erivedge no manifestó un efecto importante sobre otros parámetros del ECG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, QRS, morfología de las ondas U o T).

Ensayo clínico STEVIE (MO25616)
Ensayo clínico fase II, posterior a la aprobación, abierto, no comparativo, multicéntrico, llevado a cabo en 1.232 pacientes con Carcinoma de Células Basales avanzado (CCBa), incluyendo pacientes evaluables para la eficacia y la seguridad con Carcinoma de Células Basales localmente avanzado (CCBla) (n = 1.119) o Carcinoma de Células Basales metastásico (CCBm) (n = 96). El CCBla se definió como lesiones cutáneas para las que la cirugía no era apropiada (inoperables, o para las que la cirugía provocaría una deformidad considerable) y para aquellas que la radioterapia no tuvo éxito o estuvo contraindicada. El CCBm se definió como metástasis distante confirmada histológicamente. Con anterioridad a la inclusión en el estudio se confirmó el diagnóstico de CCB mediante un examen histológico. Los pacientes fueron tratados con una dosis oral diaria de 150 mg de Erivedge.

La mediana de edad fue de 72 años para todos los pacientes. La mayoría era de sexo masculino (57%); el 8% tenía CCBm y el 92% CCBla. Para la cohorte del CCBm, la mayoría de los pacientes tuvo un tratamiento previo, incluyendo cirugía (91%), radioterapia (62%) y terapias sistémicas (16%). Para la cohorte de CCBla, la mayor cantidad de los pacientes recibió terapia previa, incluyendo cirugía (85%), radioterapia (28%) y terapias sistémicas (7%). La duración mediana del tratamiento para todos los pacientes fue de 8,6 meses (intervalo de 0 a 44,1 meses).

Entre los pacientes en la población evaluable de eficacia con enfermedad medible e histológicamente confirmada, el 68,5% y el 36,9% respondió al tratamiento en las cohortes CCBla y CCBm, respectivamente, por RECIST v1.1. De los pacientes que tuvieron una respuesta confirmada (parcial o completa), la duración mediana de la respuesta fue de 23,0 meses (IC del 95%: 20,4; 26,7) en la cohorte CCBla y de 13,9 meses (IC del 95%: 9,2; no evaluable) en la cohorte CCBm. La respuesta completa se logró en el 4,8% de los pacientes en la cohorte CCBm y en el 33,4% en la cohorte CCBla. Se logró alcanzar una respuesta parcial en el 32,1% de los pacientes en la cohorte CCBm y 35,1% en la cohorte CCBla.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de ensayos realizados con Erivedge en los diferentes grupos de la población pediátrica con cáncer de células basales *(véase Posología y formas de administración* para información sobre el uso en esta población).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Erivedge es un compuesto altamente permeable con baja solubilidad acuosa (según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [SCB], Clase 2). La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única (CV %) de Erivedge es 31,8 (14,5)%. La absorción es saturable, como se evidencia por la ausencia de un incremento proporcional a la dosis en la exposición después de una dosis única de 270 mg y de 540 mg de Erivedge. En condiciones clínicamente relevantes (estado estacionario), la farmacocinética de vismodegib no se ve afectada por los alimentos. En consecuencia, Erivedge puede administrarse independientemente de las comidas.

Distribución

El volumen de distribución de vismodegib es bajo, oscilando desde 16,4 a 26,6 litros. La unión *in vitro* de vismodegib a las proteínas plasmáticas humanas es elevada (97%) en concentraciones clínicamente relevantes. Vismodegib se une a la albúmina sérica humana y a la α-1-glicoproteína ácida. La unión *in vitro* a α-1-glicoproteína ácida es saturable en concentraciones clínicamente relevantes. La unión *ex vivo* a proteínas plasmáticas en seres humanos es > 99%. Las concentraciones de vismodegib se correlacionan estrechamente con los niveles de α-1-glicoproteína ácida, mostrando fluctuaciones paralelas en el tiempo de α-1-glicoproteína ácida y vismodegib total y, consecuentemente, bajos niveles de vismodegib no unido.

Biotransformación

Vismodegib se elimina lentamente mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original. En plasma predomina vismodegib, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (incluidos los metabolitos asociados). Las vías metabólicas de vismodegib en seres humanos incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión infrecuente del anillo piridínico. CYP2C9 parece contribuir en parte al metabolismo de vismodegib *in vivo*.

Eliminación

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, vismodegib es absorbido y lentamente eliminado mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original, del cual la mayoría de la dosis administrada (82%) se recupera en heces y sólo el 4,4% en orina. Vismodegib y los productos metabólicos asociados se eliminan principalmente por vía hepática.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Después de la administración continua de una dosis diaria, la farmacocinética de vismodegib comienza a ser no lineal debido a una absorción saturable y una unión saturable a proteínas. Teniendo en cuenta la vida media luego de una dosis única, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario en pacientes se logran más rápido de lo previsto (generalmente dentro de aproximadamente 7 días de dosificación diaria continua), con acumulación más baja de la esperada. Después de una dosis única, vismodegib tiene una vida media terminal de alrededor de 12 días.

La vida media aparente de vismodegib en estado estacionario se estima en 4 días con una dosis diaria continua. Hay una acumulación de concentraciones plasmáticas totales de vismodegib de 3 veces tras una administración diaria continua.

Vismodegib inhibe UGT2B7 *in vitro* y no se excluye que la inhibición pueda ocurrir *in vivo* en el intestino.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
Los datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos son limitados.

Pacientes de edad avanzada
Los datos de este grupo etario son escasos. En los ensayos clínicos en CCBa aproximadamente el 40% de los pacientes eran de edad avanzada (≥ 65 años). Los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que la edad no tiene un impacto clínicamente significativo en la concentración en estado estacionario de vismodegib.

Pacientes con insuficiencia renal
La excreción renal de vismodegib administrado por vía oral es baja (< 5%). Por lo tanto, es poco probable que la insuficiencia renal leve y moderada presente un efecto clínicamente significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de vismodegib. Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con insuficiencia renal leve (indexados según el área de superficie corporal [ASC]: clearance de creatinina 50 a 80 ml/min, n = 58), moderada (indexados según ASC: clearance de creatinina 30 a 50 ml/min, n = 16) y grave (indexados según ASC: clearance de creatinina < 30 ml/min, n = 1), la insuficiencia renal leve y moderada no demostró un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vismodegib *(véase Posología y formas de administración)*. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática
Las principales vías de eliminación de vismodegib involucran al metabolismo hepático y la secreción biliar/intestinal. En un estudio clínico en pacientes con insuficiencia hepática (grado de deterioro basado en los valores de Aspartato Aminotransferasa [AST] y bilirrubina total [BT]), luego de múltiples dosis de vismodegib se demostró que el perfil farmacocinético del mismo en pacientes con insuficiencia hepática leve (criterios según *National Cancer Institute* [NCI]- *Organ Dysfunction Working Group* [ODWG], n = 8), moderada (NCI-ODWG, n = 6), y severa (NCI-ODWG, n = 3), fue comparable al de aquéllos con función hepática normal (n = 9) *(véase Posología y formas de administración)*.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Pacientes según su sexo
Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de 121 hombres y 104 mujeres, el sexo no pareció alterar la farmacocinética de vismodegib.

Pacientes según su etnia
Existen datos limitados de pacientes que no son caucásicos. Dado que el número de sujetos que no eran de raza blanca fue de < 3% del total de la población (6 de raza negra, 219 de raza blanca), la raza no se evaluó como una covariable en el análisis farmacocinético poblacional.

Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínico de Erivedge se evaluó en ratones, ratas y perros.

Toxicidad con dosis repetidas

En general, la tolerancia de Erivedge en los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros fue limitada por manifestaciones inespecíficas de toxicidad, incluyendo disminución en la ganancia de peso corporal y consumo de alimentos. Hallazgos adicionales a exposiciones clínicamente relevantes incluyeron cambios en la materia fecal (constipación y diarrea), espasmos músculo-esqueléticos o temblores, alopecia, hinchazón, hiperqueratosis folicular, inflamación en las almohadillas de las patas e incremento del colesterol LDL y HDL. En algunos perros se observó un descenso en el hematocrito o en el recuento de plaquetas a exposiciones clínicamente relevantes; sin embargo, no hubo evidencia de un efecto primario en la médula ósea de los animales afectados.

Se informó una alta frecuencia de efectos neurológicos caracterizados como espasmos o temblores de las extremidades o el cuerpo en estudios de toxicidad en ratas a las que se administró vismodegib. Estas observaciones se resolvieron por completo tras la interrupción de la dosificación y no se asociaron con hallazgos microscópicos. No se determinó si estos efectos estaban mediados central o periféricamente; sin embargo, en un estudio de la autorradiografía de cuerpo entero de rata la penetración de vismodegib en los tejidos del sistema nervioso central fue baja.

Los resultados de un estudio de toxicidad de 13 semanas y de otro de toxicidad crónica y toxicocinética de 26 semanas, ambos en perros y con un período de recuperación de 13 semanas, no registraron signos clínicos correspondientes en estos animales.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Carcinogenicidad

Se han realizado estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones. El potencial carcinogénico se identificó sólo en ratas y se limitó a tumores benignos del folículo piloso, incluyendo pilomatrixomas y queratoacantomas respectivamente en ≥ 0,1 y ≥ 0,6 con respecto al $ABC_{(0-24h)}$ en estado estacionario de la dosis humana recomendada. No se identificaron tumores malignos en ninguna de las especies estudiadas. No se han informado casos de tumores benignos del folículo piloso en los ensayos clínicos con Erivedge. La relevancia de este hallazgo para los pacientes que reciban vismodegib es incierta.

Genotoxicidad

No hay evidencia de genotoxicidad en test *in vitro* (ensayo de mutación inversa en *Salmonella* y *Escherichia coli* [Ames] y ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos) en presencia o ausencia de sistemas de activación metabólica.

Vismodegib no fue genotóxico en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratas con una dosis única de 2.000 mg/kg (12.000 mg/m^2, aproximadamente 120 veces la dosis recomendada en seres humanos).

Fertilidad

En un estudio de la fertilidad de 26 semanas realizado en ratas con vismodegib, se observó un aumento significativo de los pesos absolutos de las vesículas seminales y una reducción de los pesos absolutos de la próstata. Además, la relación peso del órgano y peso corporal en el momento del sacrificio fue significativamente mayor para el epidídimo, cola del epidídimo, testículos y vesículas seminales. En el mismo estudio no se encontraron hallazgos histopatológicos en órganos reproductivos masculinos ni tampoco efectos sobre variables de fertilidad masculina, incluyendo porcentaje de espermatozoides móviles, con una dosis de 100 mg/kg/día al final de la administración o en la fase de recuperación (correspondiente a 1,3 veces el ABC_{0-24} en el estado estacionario con la dosis recomendada en seres humanos).

Además, en los estudios de toxicidad general de vismodegib de hasta 26 semanas en ratas y perros sexualmente maduros, no se verificaron efectos en órganos reproductivos masculinos. No se determinó la relación de vismodegib con el aumento del número de células germinales deterioradas e hipospermia en el estudio de toxicidad general, en perros sexualmente inmaduros, con una dosis ≥ 50mg/kg/día durante 4 semanas.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

En un estudio de fertilidad de 26 semanas realizado en ratas con vismodegib, se observaron efectos en órganos reproductivos femeninos relacionados con vismodegib inmediatamente después de la interrupción del tratamiento con una dosis de 100 mg/kg/día, incluyendo disminución de las implantaciones, aumento del porcentaje de pérdidas antes de la implantación y disminución del número de ratas con embriones viables. No se registraron hallazgos similares después del período de recuperación de 16 semanas. No se notaron cambios histopatológicos correlativos. La exposición de ratas hembras a una dosis de 100 mg/kg corresponde a 1,2 veces el $ABC_{0\text{-}24h}$ en el estado estacionario con la dosis recomendada en seres humanos. Además, en el estudio de toxicidad general de 26 semanas con vismodegib a una dosis de 100 mg/kg/día en ratas, se verificó una disminución de cuerpos lúteos; el efecto no revirtió al final de un período de recuperación de 8 semanas.

Toxicidad reproductiva

En un estudio de desarrollo embriofetal en el que se administró vismodegib diariamente a ratas preñadas durante el período de organogénesis, éste atravesó la barrera placentaria y resultó gravemente tóxico para el embrión. En fetos de hembras se observaron malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, perineo abierto y adactilia o sindactilia, con una dosis de 10 mg/kg/día (que correspondía al 20% de la exposición en estado estacionario típica en pacientes), y con dosis mayores se comprobó un 100% de incidencia de embrioletalidad.

También se incrementó la incidencia de retrasos o alteraciones fetales. Se observó la no osificación u osificación incompleta del esternón, falanges proximales y garras o centro de las vértebras cervicales con 10 mg/kg/día. Vismodegib fue embrioletal a $\geq$ 60 mg/kg/día (que corresponde a la exposición a un $ABC_{0\text{-}24h}$ 2,8 veces mayor que con la dosis recomendada en seres humanos).

Desarrollo posnatal

No se han realizado estudios destinados a evaluar el potencial de vismodegib para afectar al desarrollo posnatal. Sin embargo, los defectos irreversibles en el crecimiento de los dientes y el cierre prematuro de la placa epifisaria femoral, observados en estudios de toxicidad en ratas a exposiciones clínicamente relevantes, representan riesgos para el desarrollo posnatal.

Posología y formas de administración

Erivedge solamente debe prescribirse por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la indicación aprobada.

Posología

La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg una vez por día.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 14.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

Dosis retrasadas u omitidas

Si olvida una dosis planificada, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino que debe reanudar con la siguiente dosis programada.

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con Erivedge se continuó hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Se permitieron interrupciones en el tratamiento de hasta 4 semanas basándose en la tolerancia individual.

Debe evaluarse regularmente el beneficio de continuar el tratamiento, la duración óptima del mismo varía para cada paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Erivedge en niños y adolescentes menores de 18 años. Se ha reportado fusión prematura de la epífisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge *(véanse Precauciones y advertencias, Reacciones adversas y Características Farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad)*. No se dispone de otros datos.

Por razones de seguridad *(véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad)*, Erivedge no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Erivedge en pacientes de 65 años o más *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas)*. De un total de 138 pacientes en 4 ensayos clínicos de Erivedge en carcinoma de células basales avanzado, aproximadamente el 40% era ≥ 65 años, y no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre éstos y los pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de vismodegib. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, ya que no se prevé que afecte a la eliminación de vismodegib. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados. Se debe monitorizar cuidadosamente a quienes padezcan insuficiencia renal grave en cuanto a reacciones adversas.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas)*. La definición del grado de insuficiencia hepática se basa en el criterio del *National Cancer Institute* [NCI]- *Organ Dysfunction Working Group* [ODWG]:

- Leve: bilirrubina total (BT) ≤ límite superior de la normalidad (LSN), aspartato aminotransferasa (AST) > LSN o LSN < BT ≤ 1,5 x LSN, AST cualquiera.
- Moderada: 1,5 x LSN < BT < 3 x LSN, AST cualquiera.
- Grave: 3 x LSN < BT < 10 x LSN, AST cualquiera *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas)*.

Formas de administración

Erivedge se administra por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas)*. Las cápsulas no deben abrirse, para evitar la exposición involuntaria de los pacientes y profesionales sanitarios.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Mujeres que están embarazadas o en período de lactancia *(véase Precauciones y advertencias)*.
- Mujeres en edad fértil que no cumplen el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge *(véase Precauciones y advertencias)*.
- La administración concomitante con hierba de San Juan *(Hypericum perforatum) (véase Interacciones)*.

Precauciones y advertencias

Muerte embriofetal o graves defectos congénitos

Erivedge puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

45

Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la vía Hedgehog (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*), como vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y en las extremidades (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). Erivedge no debe usarse durante el embarazo.

Criterios para considerar a la mujer sin potencial reproductivo

Se define a la mujer sin potencial reproductivo (WNCBP, por sus siglas en inglés) de la siguiente manera: una mujer sin potencial reproductivo es aquélla que no puede quedar embarazada. Las mujeres que cumplan con al menos 1 (uno) de los siguientes criterios no son consideradas mujeres en edad fértil:

- Mujeres de 50 años o mayores y con amenorrea natural de 1 año o más.
- Mujeres con insuficiencia ovárica prematura permanente confirmada por un ginecólogo especialista.
- Mujeres que previamente han tenido una ovariosalpingectomía bilateral o una histerectomía.
- Mujeres a las que se les diagnosticó genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

Asesoramiento

Para la mujer en edad fértil

Erivedge está contraindicado en la mujer en edad fértil que no cumpla con el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.
Una mujer en edad fértil debe entender que:

- Erivedge expone al feto a un riesgo teratogénico.
- No debe tomar Erivedge si está embarazada o planea quedar embarazada.
- Debe haber tenido un test de embarazo negativo, realizado por un profesional sanitario dentro de los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento con Erivedge.
- Debe tener un test de embarazo negativo todos los meses durante el tratamiento, incluso si ha estado amenorreica.
- No debe quedar embarazada mientras toma Erivedge ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Debe cumplir medidas anticonceptivas eficaces.

- Mientras esté tomando Erivedge y hasta 24 meses luego de discontinuarlo, debe utilizar 2 métodos anticonceptivos recomendados *(véase Métodos anticonceptivos; y Fertilidad, embarazo y lactancia)*, a menos que se comprometa a no tener relaciones sexuales durante el tratamiento (abstinencia).

- Debe informar a su médico si durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis ocurre cualquiera de las siguientes situaciones:

  - Si queda embarazada o piensa que por cualquier razón puede estar embarazada.

  - Si tiene alguna falta en su período menstrual.

  - Si deja de usar métodos anticonceptivos, a menos que se comprometa a no tener relaciones sexuales (abstinencia).

  - Si necesita cambiar el método anticonceptivo durante el tratamiento.

- No se permite la lactancia durante el tratamiento con Erivedge, ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Para hombres

Vismodegib está presente en el semen. Para evitar una exposición potencial al feto durante el embarazo, los pacientes deben entender que:

- Erivedge expone a un riesgo teratogénico al feto si se mantienen relaciones sexuales sin protección con una mujer embarazada.

- Debe utilizar siempre anticonceptivos recomendados *(véase Métodos anticonceptivos; y Fertilidad, embarazo y lactancia)*.

- Debe consultar con su médico si su pareja queda embarazada mientras esté tomando Erivedge o durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Para los profesionales sanitarios

Los profesionales sanitarios deben asegurarse de que los pacientes comprenden y conocen todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Métodos anticonceptivos

Mujeres en edad fértil

Las pacientes deben utilizar dos métodos anticonceptivos recomendados, incluyendo uno altamente eficaz y otro de barrera durante el tratamiento con Erivedge y durante 24 meses posteriores a la administración de la última dosis *(véase Fertilidad, embarazo y lactancia).*

Hombres

Los pacientes siempre tienen que utilizar preservativo (preferiblemente con espermicida), incluso después de una vasectomía, cuando mantengan relaciones sexuales, mientras toman Erivedge y durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis *(véase Fertilidad, embarazo y lactancia).*

Test de embarazo

En mujeres en edad fértil, se debe realizar un test de embarazo llevado a cabo por un profesional sanitario y supervisado médicamente, dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento, y una vez al mes durante su transcurso. Los test de embarazo tienen que tener una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml, según la disponibilidad local. Las pacientes que presenten amenorrea durante el tratamiento con Erivedge deben continuar realizándose un test de embarazo mensualmente mientras estén recibiendo la medicación.

Restricciones en la prescripción y en la dispensación para mujeres en edad fértil

La prescripción inicial y la dispensación de Erivedge deben realizarse dentro de los 7 días siguientes a un test de embarazo negativo (día del test de embarazo = día 1). Las prescripciones de Erivedge deben limitarse a 28 días de tratamiento, su continuación requiere una nueva receta.

Material educativo

Para ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes a evitar la exposición del embrión y del feto a Erivedge, el titular de la autorización de comercialización proveerá material educativo (Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge) para reforzar el manejo de los riesgos potenciales asociados con el uso de Erivedge.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 11.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Efectos en el desarrollo posnatal

Se han reportado fusión prematura de la epífisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge; dos de los pacientes con fusión prematura de la epífisis fueron tratados dentro del marco de un estudio clínico y el tercer caso se debió al empleo de vismodegib fuera de indicación (*off-label*). Debido a la larga vida media de eliminación del medicamento, estos eventos pueden ocurrir o progresar después de la interrupción del fármaco. En algunos casos, la fusión progresó después de la interrupción del tratamiento.

En especies animales, se ha demostrado que vismodegib causa cambios graves e irreversibles en el crecimiento de los dientes (degeneración/necrosis de odontoblastos, formación de quistes con líquido en la pulpa dental, osificación del conducto radicular y hemorragia) y cierre de la placa de crecimiento epifisaria. Los hallazgos de fusión prematura de la epífisis indican un riesgo potencial de baja estatura y deformaciones dentales en los lactantes y los niños *(véanse Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad y Reacciones adversas).*

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre mientras estén tomando Erivedge ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Donación de semen

Los pacientes no deben donar semen mientras estén tomando Erivedge ni durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Interacciones

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP, por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, o fenitoína. No puede excluirse el riesgo de una disminución de las concentraciones plasmáticas y de la eficacia de vismodegib *(véase Interacciones).*

Carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEcu)

Los pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa) presentan mayor riesgo de desarrollar CCEcu. Se han notificado casos de CCEcu en pacientes con CCB avanzado tratados con Erivedge. No se ha determinado si el CCEcu está relacionado con el tratamiento con Erivedge. Por lo tanto, se debe monitorear a todos los pacientes de manera rutinaria mientras estén tomando Erivedge, y el CCEcu debe tratarse de acuerdo con el estándar de tratamiento.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que nunca deben dar este medicamento a otra persona. El paciente debe eliminar inmediatamente el producto no utilizado al final del tratamiento de acuerdo con la normativa local.

Excipientes

Las cápsulas de Erivedge contienen monohidrato de lactosa. Los pacientes con un problema hereditario raro de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, hipolactasia primaria o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, "esencialmente exento de sodio".

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Erivedge sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y/o herramientas es nula o insignificante.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usan Erivedge. Vismodegib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en animales.

Debido al riesgo de muerte embriofetal o graves defectos congénitos provocados por vismodegib y a la función clave de la vía Hedgehog en la embriogénesis y los efectos conocidos de vismodegib sobre el desarrollo pre y posnatal (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*), las mujeres que tomen Erivedge no deben estar embarazadas, ni quedar embarazadas durante el tratamiento ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis *(véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias).*

Erivedge está contraindicado en mujeres en edad fértil que no cumplan el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.

En caso de embarazo o amenorrea
Si la paciente queda embarazada, tiene una falta en su período menstrual o por cualquier razón sospecha que puede estar embarazada debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Se asume que una falta persistente del período menstrual durante el tratamiento con Erivedge indica embarazo hasta evaluación y confirmación médica.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-09890896-APN-DERNA#ANMAT

Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Mujeres en edad fértil
Una mujer en edad fértil debe usar dos métodos anticonceptivos recomendados, incluyendo uno altamente eficaz y otro de barrera durante el tratamiento con y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de Erivedge.

Una mujer en edad fértil, cuya menstruación es irregular o se ha interrumpido, debe seguir todas las recomendaciones en cuanto a métodos anticonceptivos eficaces.

Hombres
Vismodegib está presente en el semen. Para evitar una potencial exposición al feto durante el embarazo, los pacientes siempre tienen que utilizar preservativo (preferiblemente con espermicida), incluso después de una vasectomía, cuando mantengan relaciones sexuales durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis de Erivedge.

Métodos anticonceptivos recomendados altamente eficaces
- Anticonceptivos hormonales combinados.
- Implante subcutáneo hormonal.
- Parche hormonal.
- Anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino con liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona de depósito).
- Inyección hormonal depot.
- Esterilización tubárica.
- Vasectomía.
- Dispositivo intrauterino (DIU).

Métodos de barrera recomendados
- Preservativo masculino (preferiblemente con espermicida).
- Diafragma (preferiblemente con espermicida).

Embarazo

Erivedge puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas *(véase Precauciones y advertencias)*. Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la vía Hedgehog, como vismodegib *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas)*, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y en las extremidades *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad)*. En caso de que una mujer tratada con Erivedge quede embarazada, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADO

Lactancia

Debido al potencial de Erivedge de provocar defectos graves en el desarrollo, las mujeres deben evitar la lactancia durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis *(véanse Contraindicaciones; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).*

Se desconoce el grado en el cual vismodegib se excreta en la leche materna.

Fertilidad

La fertilidad humana puede verse comprometida por el tratamiento con Erivedge *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad).* Se desconoce si la disfunción de la fertilidad es reversible. Además, en ensayos clínicos se ha observado amenorrea en mujeres en edad fértil *(véase Reacciones adversas).* Deben valorarse las estrategias para mantener la capacidad reproductiva en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Erivedge.

No se prevé que haya disfunción de la fertilidad en varones (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*)

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre vismodegib.

Fármacos que afectan el pH gástrico

No se estiman interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y agentes que modifican el pH gástrico. Los resultados de un estudio clínico demostraron una disminución del 33% de las concentraciones de fármaco libre de vismodegib tras 7 días de tratamiento concomitante con 20 mg de rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) administrado 2 horas antes de cada administración de vismodegib. No se espera que esta interacción sea clínicamente significativa.

Fármacos que inhiben los sistemas de transporte de la droga

No se estiman interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y los inhibidores de la glicoproteína P (P-gp). Los resultados de un estudio clínico demostraron en voluntarios sanos que la interacción farmacocinética entre vismodegib e itraconazol (un fuerte inhibidor de la P-gp) no es clínicamente significativa.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Medicamentos que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras de fármacos

La eliminación de vismodegib involucra múltiples vías. Vismodegib se excreta principalmente como fármaco inalterado. Varios metabolitos menores son producidos por múltiples enzimas de CYP450.

No se estiman interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y los inhibidores CYP450. *In vitro*, CYP2C8 fue la isoforma más sensible a la inhibición del vismodegib. Sin embargo, resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostró que la exposición sistémica de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) no se alteró cuando se administró en forma concomitante con vismodegib. Por lo tanto, se puede excluir la inhibición *in vivo* de las enzimas CYP por vismodegib. Los resultados de un estudio clínico demostraron en voluntarios sanos que la interacción farmacocinética entre vismodegib y fluconazol (un inhibidor moderado de CYP2C9) o itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) no es clínicamente significativa.

No se estima que los inductores de CYP3A4 alteren la exposición sistémica de vismodegib, ya que en los ensayos clínicos se observaron concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de vismodegib similares en pacientes tratados concomitantemente con inductores de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, modafinilo, fenobarbital) y en aquellos tratados en forma simultánea con inhibidores de CYP3A4 (es decir, eritromicina, fluconazol).

Cuando vismodegib se administra junto con inductores de CYP (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan), la exposición a vismodegib puede verse reducida (*véanse Contraindicaciones* y *Precauciones y advertencias*).

Efectos de vismodegib sobre otros fármacos

Las interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y sustratos CYP450 son poco probables.

Los resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostraron que la interacción farmacocinética entre vismodegib y rosiglitazona (un sustrato CYP2C8) no es clínicamente significativa.

Los resultados de un estudio clínico demostraron un aumento del 57% de las concentraciones de fármaco libre de vismodegib en el día 7 tras tratamiento diario con 400 mg de fluconazol (un inhibidor moderado del CYP2C9); sin embargo, no se prevé que esta interacción sea clínicamente significativa.

Itraconazol (un fuerte inhibidor del CYP3A4) a 200 mg diarios no influyó en el $ABC_{0\text{-}24h}$ tras 7 días de tratamiento concomitante en voluntarios sanos.

Por lo tanto, se puede excluir la inhibición de las enzimas CYP por vismodegib.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

Anticonceptivos esteroideos

Los resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostraron que la interacción farmacocinética entre vismodegib y los anticonceptivos orales etinil estradiol y noretindrona no es clínicamente significativa.

Sin embargo, el estudio de interacción fue de sólo 7 días de duración y no se puede descartar que vismodegib en tratamientos más prolongados sea un inductor de enzimas que metabolizan esteroides anticonceptivos. La inducción podría conducir a una disminución en la exposición sistémica de los anticonceptivos esteroideos y, por lo tanto, reducir la eficacia anticonceptiva.

Efectos en enzimas específicas y transportadores

No se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y los sustratos de proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM). Los datos *in vitro* indican que vismodegib es un inhibidor del transportador de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM). Sin embargo, las concentraciones *in vitro* en que se produjo la inhibición son significativamente mayores que las concentraciones de vismodegib no ligado observadas en los pacientes. No se dispone de datos de interacción *in vivo*. No se puede excluir que vismodegib pueda dar lugar a una mayor exposición de los medicamentos transportados por esta proteína, como rosuvastatina, topotecán y sulfasalazina. La administración concomitante debe realizarse con precaución y puede ser necesario un ajuste de dosis.

In vitro, vismodegib es un inhibidor del OATP1B1. No se puede descartar que vismodegib podría aumentar la exposición a sustratos del OATP1B1, ej. bosentán, ezetimibe, glibenclamida, repaglinida, valsartán y estatinas. En particular, se debe realizar con precaución la administración de vismodegib en combinación con cualquier estatina.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes que ocurren en ≥ 30% de los pacientes, fueron espasmos musculares (74,6%), alopecia (65,9%), disgeusia (58,7%), disminución en el peso (50,0%), fatiga (47,1%), náuseas (34,8%) y diarrea (33,3%).

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2 utilizando el sistema de clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100); raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000); y muy raras (< 1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Se ha evaluado la seguridad de Erivedge en ensayos clínicos con 138 pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa), incluyendo tanto CCB metastásico (CCBm) como CCB localmente avanzado (CCBla). En cuatro ensayos clínicos abiertos de fases I y II los pacientes fueron tratados con al menos una dosis de Erivedge en monoterapia con dosis ≥ 150 mg.

En los ensayos clínicos las dosis > 150 mg no dieron como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas, los pacientes con dosis > 150 mg se incluyeron en los análisis. Además, la seguridad se evaluó en un estudio posautorización que incluyó 1.215 pacientes con CCBa evaluables para la seguridad y tratados con 150 mg. En general, el perfil de seguridad observado fue similar en CCBm y CCBla como se describe a continuación.

Tabla 2. Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Erivedge en ensayos clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	*Frecuencias*		
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Frecuencia no conocida*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Ageusia	Hipogeusia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Estreñimiento Vómitos Dispepsia	Dolor abdominal superior Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de enzimas hepáticas**	Lesión hepática inducida por medicamento*****
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Prurito Erupción	Madarosis Crecimiento anormal del pelo	

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 2. Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Erivedge en ensayos clínicos (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	*Frecuencias*		
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Frecuencia no conocida*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares Artralgia Dolor en extremidades	Dolor de espalda Dolor torácico musculoesquelético Mialgia Dolor en flanco Dolor musculoesquelético	Fusión prematura de la epífisis****
Trastornos endócrinos			Pubertad precoz****
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea*		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Disminución de peso Fatiga Dolor	Astenia	
Investigaciones complementarias		Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre***	

Todas las notificaciones se basan en reacciones adversas de todos los grados, utilizando los Criterios de Toxicidad Comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (versión 3.0), salvo en los casos en que se exprese lo contrario.

*De los 138 pacientes con CCBa, 10 eran mujeres en edad fértil, tres de las cuales (30%) experimentaron amenorrea.

** Incluye los términos preferidos: prueba de función hepática anormal, bilirrubina aumentada en sangre, incremento de gamma glutamiltransferasa, de aspartatoaminotransferasa, de fosfatasa alcalina y de las enzimas hepáticas.

*** Se observó en pacientes de un estudio posautorización con 1.215 pacientes evaluables para la seguridad.

**** Se han notificado casos individuales de pacientes con meduloblastoma y pubertad precoz durante el uso posmarketing *(ver Precauciones y advertencias)*.

***** Se han notificado casos de lesión hepática inducida por medicamento en pacientes durante el uso posmarketing.

Anormalidades de laboratorio

Entre los 138 pacientes con CCBa, los cambios posbasales en los parámetros de laboratorio de Grado 3 fueron poco frecuentes y ocurrieron en < 5%; no se registraron anomalías de Grado 4. Las anormalidades de laboratorio (n > 1) que variaron desde el valor basal hasta Grado 3 fueron disminución de sodio (n = 7), descenso de potasio (n = 2), y nitrógeno ureico en sangre elevado (n = 3).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA F. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Erivedge® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a **argentina.safety@roche.com**.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

Sobredosificación

En un estudio clínico de fase I para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de dosis crecientes, se administraron dosis de Erivedge 3,6 veces más altas que la dosis diaria recomendada de 150 mg. Durante los estudios clínicos no se observaron aumentos en los niveles plasmáticos del fármaco o toxicidad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Comunicación consulta profesional médica

Ante una eventual consulta sobre la patología tumoral dermatológica puede concurrir al Centro Nacional de Referencia en Patología Tumoral Dermatológica: Instituto A. Roffo, Departamento de Dermato-Oncología (Unidad Funcional de Carcinomas No Melanoma). Av. San Martín 5481, CABA o comunicarse al teléfono: (011) 4580-2800 (Interno 261).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Las cápsulas duras deben conservarse a temperatura inferior a 30°C. Mantener el frasco herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.936.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 27.130.067
APODERADA

52

Naturaleza y contenido del envase

Frascos plásticos de polietileno de alta densidad, de tapa a rosca con sistema de seguridad para niños y con sello obturador termosellado.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas duras de 150 mg envase con 28

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.646.

Producto libre de gluten. Contiene lactosa.

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S.A.
Basilea, Suiza

Por: Patheon, Inc.
Mississauga, Canadá

Importado por: Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: noviembre 2018.
RI+EMA (PSUSA/000010140/201801+IA/IN)+CDS: 9.0C.

Revisión noviembre 2018: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.386.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-09830198-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2019-02051774- Prospecto Erivedge

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.18 14:32:54 -03'00'

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.18 14:32:57 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Erivedge® 150 mg cápsulas duras
Vismodegib
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Erivedge puede causar graves defectos congénitos. Puede provocar la pérdida del embarazo o la muerte del recién nacido. No debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento. Debe seguir los consejos anticonceptivos descritos en esta ***Información para el Paciente***.

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.

Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Erivedge y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Erivedge
3. Cómo es el tratamiento con Erivedge
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Erivedge
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ERIVEDGE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Erivedge

Erivedge (vismodegib) es un medicamento para el tratamiento del cáncer y contiene el principio activo vismodegib.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.356.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Para qué se utiliza Erivedge

Erivedge se utiliza para tratar a pacientes adultos con un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales avanzado. Se emplea cuando el cáncer:

- Se ha propagado a otras partes del cuerpo (denominado carcinoma de células basales "metastásico").

- Se ha extendido a las áreas cercanas (denominado carcinoma de células basales "localmente avanzado") y su médico decide que el tratamiento con cirugía o radiación es inapropiado.

Cómo actúa Erivedge

El carcinoma de células basales se desarrolla cuando el ADN de las células normales de la piel está dañado y el cuerpo no puede repararlo. Este daño puede cambiar la forma en que ciertas proteínas funcionan en las células y tornar dichas células dañadas en cancerosas que empiezan a crecer y dividirse. Erivedge es un medicamento para el tratamiento del cáncer que actúa controlando una de las proteínas clave involucrada en el carcinoma de células basales. De ese modo, puede hacer más lento o detener el crecimiento de las células cancerosas, o puede destruirlas. Como resultado, su cáncer de piel puede reducirse.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ERIVEDGE

Lea las instrucciones específicas que su médico le ha dado, especialmente sobre los efectos de Erivedge en el feto.

Lea cuidadosamente y siga los consejos de la *Información para el Paciente* y de la *Tarjeta recordatoria* que le haya dado su médico.

No debe consumir Erivedge si:

- Es **alérgico** (hipersensible) a vismodegib o a cualquier de los demás componentes de este medicamento *(enumerados en la Sección 6. Composición de Erivedge).*

- Está **embarazada,** si cree que puede estarlo o si pretende quedar embarazada durante el tratamiento o durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento. Esto es porque Erivedge puede dañar o provocar la muerte del feto.

- Está **amamantando** o planea hacerlo durante el tratamiento o durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento, ya que se desconoce si Erivedge pasa a la leche materna y si puede ocasionar daño a su bebé.

- Puede quedar embarazada y no puede o no quiere seguir las medidas necesarias de prevención de embarazo mencionadas en el ***Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.***

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Está tomando hierba de San Juan -un medicamento a base de plantas- usada para la depresión *(véase Uso de Erivedge con otros medicamentos).*

En *Embarazo, lactancia y fertilidad,* y en *Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres,* puede ampliar la información sobre estos temas.

No tome este medicamento si presenta cualquiera de los supuestos mencionados. Si no está seguro, consulte con su médico antes de recibir Erivedge.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Erivedge si tiene dudas sobre la siguiente información:

- No debe donar sangre en ningún momento durante el tratamiento ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento.

- Si es hombre, no debe donar semen en ningún momento durante el tratamiento ni durante 2 meses después de la última dosis.

- Su médico revisará su piel regularmente por un tipo de cáncer llamado "carcinoma de células escamosas" (CCE). No se sabe si el CCE está relacionado con el tratamiento con Erivedge. Generalmente, este tipo de lesión aparece en pieles dañadas por el sol, es local y se puede curar. Si notara algún cambio en su piel dígaselo a su médico.

- Nunca le dé este medicamento a otra persona. Debe eliminar las cápsulas duras no utilizadas al final del tratamiento de acuerdo con la normativa local.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Erivedge en niños y adolescentes menores de 18 años, dado que se desconoce si es seguro y eficaz en este grupo de edad. Erivedge puede impedir el crecimiento de los huesos y conducir a un inicio prematuro de la pubertad (antes de los 8 años de edad en las niñas o de 9 años en los niños). Esto puede ocurrir incluso después de haber interrumpido el tratamiento con Erivedge.

Cuando se estudió este medicamento en animales, se observaron complicaciones con el crecimiento de los dientes y los huesos.

Uso de Erivedge con otros medicamentos

Informe a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos. Esto incluye los fármacos de venta libre, las vitaminas y las hierbas medicinales.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARCANDO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Algunos fármacos pueden modificar el efecto de Erivedge, o hacer que sea más probable que tenga reacciones adversas. Erivedge puede influir también sobre la forma en que actúan otros medicamentos.

En particular, informe a su médico si está recibiendo alguno de los siguientes fármacos:

- Ketoconazol (excepto en champú), fluconazol, itraconazol, miconazol, posaconazol, voriconazol, para infecciones por hongos.
- Claritromicina, telitromicina, rifampicina, eritromicina, azitromicina, para infecciones bacterianas.
- Amiodarona, verapamilo, para ciertas alteraciones cardíacas.
- Ciclosporina, para la prevención del rechazo de un órgano trasplantado.
- Carbamazepina, fenitoína, usado para la epilepsia.
- Indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, boceprevir, para infecciones virales.
- Ezetimiba y estatinas, tales como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, para el colesterol alto.
- Bosentán, glibenclamida, repaglinida, valsartán.
- Topotecán, para ciertos tipos de cáncer.
- Sulfasalazina, para ciertas alteraciones inflamatorias.
- Especialmente hierba de San Juan un medicamento a base de plantas usado para la depresión, ya que no debe ingerirse durante el tratamiento con Erivedge.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No tome Erivedge si está embarazada, si cree que puede estarlo o si desea quedar embarazada durante el tratamiento o durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento.

Debe interrumpir el tratamiento e informar a su médico inmediatamente si: tiene o cree que ha tenido una falta en su período menstrual, o si ha tenido sangrado menstrual anormal o sospecha que está embarazada. Si queda embarazada durante el tratamiento con Erivedge, debe suspenderlo e informar a su médico inmediatamente.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Erivedge puede causar graves defectos congénitos. También puede provocar la muerte del feto. Su médico le dará instrucciones (el *Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge*), especialmente sobre los efectos de Erivedge en nonatos.

Lactancia

Debe evitar la lactancia durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento. Se desconoce si Erivedge puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé.

Fertilidad

Erivedge puede afectar la capacidad de la mujer para quedar embarazada. Algunas mujeres que han tomado Erivedge han dejado de menstruar. Si esto le ocurre, no puede asegurarse que vuelva a sucederle. Consulte con su médico en el caso de que desee tener hijos en el futuro.

Métodos anticonceptivos para mujeres y hombres

*Para **mujeres** que reciban Erivedge*

Antes de comenzar el tratamiento, consulte con su médico si puede quedar embarazada. Incluso si ha dejado de menstruar, es importante requerir su opinión por si existe algún riesgo de quedar embarazada.

Si usted es considerada una mujer en edad fértil:

- Debe tomar precauciones para no quedar embarazada mientras toma Erivedge.
- Use dos métodos anticonceptivos, uno con alta capacidad contraceptiva y otro de barrera (según se ejemplifica más adelante).
- Necesita continuar con las medidas anticonceptivas durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis, porque Erivedge puede permanecer en su cuerpo hasta 24 meses después de la administración de la última dosis.

Métodos anticonceptivos recomendados: Consulte con su médico sobre los dos mejores métodos anticonceptivos para usted.

Use un método con alta capacidad contraceptiva, como:

- Anticonceptivos hormonales combinados.
- Implante subcutáneo hormonal.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

- Parche hormonal.
- Anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino con liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona de depósito).
- Inyección anticonceptiva.
- Dispositivo intrauterino (DIU).
- Esterilización quirúrgica.

Debe usar también un método de barrera, como:

- Preservativo (preferiblemente con espermicida).
- Diafragma (preferiblemente con espermicida).

Su médico le realizará una prueba de embarazo:

- Al menos 7 días antes de comenzar su tratamiento, para asegurar que no está embarazada.
- Cada mes durante el tratamiento.

Debe informar a su médico inmediatamente durante el tiempo de tratamiento o durante los 24 meses siguientes a la última dosis del medicamento si:

- Piensa, por cualquier motivo, que ha fallado su método anticonceptivo.
- Ha dejado de menstruar.
- Ya no utiliza métodos de anticoncepción.
- Necesita cambiar el método de anticoncepción.

*Para **hombres** que reciban Erivedge*

Erivedge puede pasar al semen. Use siempre preservativo (preferiblemente con espermicida), incluso después de una vasectomía, cuando mantenga relaciones sexuales. Hágalo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento.

No debe donar semen en ningún momento durante el tratamiento ni durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis de Erivedge.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Erivedge sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y/o herramientas es nula o insignificante. Consulte con su médico si no está seguro.

Información importante sobre algunos componentes de Erivedge

Las cápsulas duras de Erivedge contienen un tipo de azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de tomar este medicamento.

Erivedge contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por cápsula, es decir, está esencialmente "exento de sodio".

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON ERIVEDGE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Erivedge indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Cómo tomar este medicamento

La dosis recomendada es una cápsula por día:

- Trague la cápsula entera con un vaso de agua.
- No triture, abra, ni mastique la cápsula, para evitar una exposición involuntaria al contenido de la misma.
- Erivedge puede tomarse con o sin alimentos.

Si tomó más Erivedge de lo debido

Consulte con su médico si tomó más Erivedge de lo debido.

Si omite tomar Erivedge

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada, continúe con la siguiente dosis programada.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.956.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Si interrumpe el tratamiento con Erivedge

No interrumpa la medicación sin antes consultar con su médico, ya que podría hacer que su tratamiento sea menos efectivo.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Erivedge puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes las experimentan.

Erivedge puede provocar graves defectos congénitos. También puede provocar la pérdida del embarazo o la muerte del recién nacido. No debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento *(véase No debe administrarse Erivedge si y Fertilidad, embarazo y lactancia).*

Otras reacciones adversas se presentan ordenadas por gravedad y frecuencia:

Muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)*

- Pérdida de la menstruación en mujeres en edad fértil.
- Pérdida del apetito y pérdida de peso.
- Sensación de cansancio.
- Espasmos musculares.
- Diarrea.
- Pérdida de pelo (alopecia).
- Erupción cutánea.
- Cambio en el sabor de los alimentos y/o bebidas o pérdida del gusto.
- Estreñimiento.
- Vómitos o náuseas.
- Malestar estomacal o indigestión.
- Dolor en articulaciones.
- Malestar general o dolor en brazos, piernas.
- Picazón.

Frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)*

- Dolor en el pecho, espalda o a los costados del cuerpo.
- Falta de energía o debilidad (astenia).
- Deshidratación.
- Dolor muscular, de tendones, de ligamentos u óseos.
- Dolor estomacal.
- Pérdida del gusto.
- Crecimiento anormal del pelo.
- Pérdida de pestañas (madarosis).
- Cambios en los análisis de sangre, incluyendo valores aumentados de las pruebas de hígado o valores aumentados de creatina fosfoquinasa (una proteína principalmente del músculo).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Frecuencia no conocida

- Cierre prematuro de los extremos de los huesos largos en pacientes pediátricos.
- Pubertad precoz.
- Lesión hepática.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Erivedge® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a **argentina.safety@roche.com**.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

5. CONSERVACIÓN DE ERIVEDGE

- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.

- Las cápsulas duras deben conservarse a temperatura inferior a 30°C. Mantener el frasco herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Erivedge (vismodegib)

- El principio activo es vismodegib. Cada cápsula contiene 150 mg de vismodegib.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Los demás componentes son:

  Masa de relleno de la cápsula: Celulosa microcristalina PH101, lactosa monohidratada, laurilsulfato de sodio, povidona K29/32, carboximetilalmidón sódico, talco y estearato de magnesio.

  Cuerpo de la cubierta de la cápsula: Óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio, gelatina y tinta de impresión (goma laca esterificada y óxido de hierro negro).

  Tapa de la cubierta de la cápsula: Óxido de hierro negro (E172), dióxido de titanio, gelatina y tinta de impresión (goma laca esterificada y óxido de hierro negro).

Producto libre de gluten. Contiene lactosa.

Aspecto de Erivedge (vismodegib) y contenido del envase

- Las cápsulas duras tienen un cuerpo de color rosado opaco con la inscripción "150 mg" y una tapa gris con la inscripción "VISMO" en tinta negra comestible.

- Los envases contienen 28 cápsulas duras de 150 mg cada una.

Fecha de última revisión: noviembre 2018.
RI+EMA (PSUSA/000010140/201801+IA/IN)+CDS: 9.0C.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-09828043-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2019-02051774- Inf Pac Erivedge.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.18 14:28:33 -03'00'

Rosa Gilda Amarilla
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.18 14:28:35 -03'00'