



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 5260

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004179-15-7 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: CAPSULAS DURAS, VISMODEGIB 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

2p.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 5260

Que a fojas 223 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ERIVEDGE / VISMODEGIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, VISMODEGIB 150 mg, aprobada por Certificado N° 57.646 y Disposición N° 2387/15, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 28 a 93, para los prospectos y de fojas 103 a 129, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2387/15 los prospectos autorizados por las fojas 28 a 49 y la información para el paciente autorizada por las fojas 103 a 111, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Rp. M



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

## DISPOSICIÓN N° 5 26 0

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.646 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004179-15-7

DISPOSICIÓN N° 5 26 0

Jfs

Rp. M

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5260** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.646 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ERIVEDGE / VISMODEGIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, VISMODEGIB 150 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2387/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008489-14-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2387/15.	Prospectos de fs. 28 a 93, corresponde desglosar de fs. 28 a 49. Información para el paciente de fs. 103 a 129, corresponde desglosar de fs. 103 a 111.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de

Rp  
M /



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Autorización Nº 57.646 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días..... 01 JUL 2015 .....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-004179-15-7

DISPOSICIÓN Nº **5260**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

RP  
M  
J

5260



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Erivedge® 150 mg cápsulas duras**  
**Vismodegib**  
**Autorizado Bajo condiciones especiales**  
**(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

Erivedge puede causar graves defectos congénitos. Puede provocar la muerte del bebé antes de nacer o poco después de nacer. No debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Debe seguir los consejos anticonceptivos descritos en este Prospecto Información para el paciente.

**Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

**Contenido del Prospecto 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 efectos adversos.
5. Conservación de Erivedge.
6. Contenido del envase e información adicional.

**1. QUÉ ES ERIVEDGE Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**Qué es Erivedge**

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

Revisión Abril 2015: ORIGINALIS A. ORESTA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

5260



### 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. 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 perjuicio 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 claves 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 del Prospecto Información para el paciente y Tarjeta recordatoria que le haya dado su médico.

### No debe administrarse 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 quedarse 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 dar el pecho 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 quedarse 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**.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

2

m

5260



- Está tomando la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) -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 encontrar más información sobre las cuestiones anteriores.

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 dé este medicamento a nadie más. Debe eliminar las cápsulas 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 etario. 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 aquellos obtenidos sin prescripción médica, vitaminas y suplementos fitoterápicos.

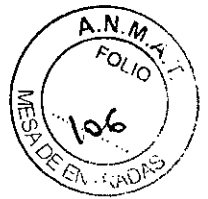
Algunos fármacos pueden influir sobre el funcionamiento de Erivedge, o hacer que sea más probable que tenga efectos adversos. Erivedge puede influir también sobre la forma en que actúan otros medicamentos.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL. LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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



5260



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

- Ketoconazol (excepto en champú), fluconazol, itraconazol, miconazol, posaconazol, voriconazol, usados en infecciones por hongos.
- Claritromicina, telitromicina, rifampicina, eritromicina, azitromicina, usados para infecciones bacterianas.
- Amiodarona, verapamilo, usados para ciertas alteraciones cardíacas.
- Ciclosporina, usada para la prevención del rechazo de un órgano trasplantado.
- Carbamazepina, fenitoína, usados para la epilepsia.
- Indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, boceprevir, usados para infecciones virales.
- Estatinas, tales como atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, usados para el colesterol alto.
- Topotecán, usado para ciertos tipos de cáncer.
- Sulfasalazina, usado para ciertas alteraciones inflamatorias.
- Especialmente, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas usado para la depresión, ya que no debe emplearlo a la vez que Erivedge.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Embarazo**

No tome Erivedge si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse 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 se queda embarazada durante el tratamiento con Erivedge, debe interrumpirlo e informar a su médico inmediatamente.

Erivedge puede causar graves defectos congénitos. También puede provocar la muerte del feto. Su médico le dará instrucciones específicas (el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge), especialmente sobre los efectos de Erivedge en los bebés que aún no han nacido.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

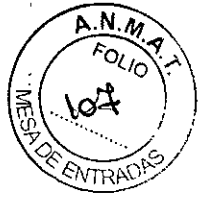
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789

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

4

m

5260



### *Lactancia*

No debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento ni 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 su capacidad para tener niños, aplicable tanto a hombres como mujeres.

Algunas mujeres que han tomado Erivedge han dejado de tener la menstruación. Si esto le ocurre, se desconoce si volverá a tenerla. Consulte con su médico si quiere 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 quedarse embarazada. Incluso si ha dejado de tener la menstruación, es importante requerir su opinión por si existe algún riesgo de quedarse embarazada.

Si puede quedarse embarazada:

- Debe tomar precauciones para no quedarse embarazada mientras toma Erivedge.
- Use dos métodos anticonceptivos, uno altamente eficaz 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 altamente eficaz, como:

- Inyección anticonceptiva.
- Dispositivo intrauterino (DIU).
- Esterilización quirúrgica.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

5

M



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 tener la menstruación.
- 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 con una mujer. 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.

#### *Conducción y uso de máquinas*

No es probable que Erivedge afecte a su capacidad para conducir o para usar herramientas o máquinas. Consulte con su médico si no está seguro.

#### *Información importante sobre algunos componentes de Erivedge*

Las cápsulas 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 "libre de sodio".

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336789

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

5260



### 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.

#### 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 EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Erivedge puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Erivedge puede provocar graves defectos congénitos. También puede conducir a la muerte del bebé antes de su nacimiento o poco después de nacer. No debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento (*véase "No debe administrarse Erivedge si"* y *"Fertilidad, embarazo y lactancia"*).

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

7

M

5 26 0



Otros efectos adversos se presentan ordenados por gravedad y frecuencia:

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

- 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.
- 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.
- Dolor (en general) o dolor en brazos, piernas.
- Picazón.

***Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):***

- Dolor en el pecho, espalda o costado.
- 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 incremento en los valores de las pruebas de hígado o valores disminuidos de sodio.

***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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Erivedge al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

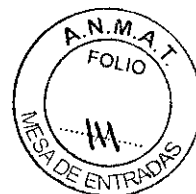
LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.338.789

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

8

M

5 26 0



## 5. CONSERVACIÓN DE ERIVEDGE

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista 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.
- 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

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

### Aspecto de Erivedge y contenido del envase

- Las cápsulas 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.

*"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"*

*Fecha de última revisión: Abril 2015.  
RI + EMA + CDS: 2.0C + 3.0C + 4.0C.*

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

9

5260



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**  
(Adaptado a la Disposición N° 5904/96)

**Erivedge®**  
**Vismodegib**  
**Autorizado Bajo condiciones especiales**

**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*).


**Características farmacológicas – Propiedades**

Código ATC: L01X X43.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.J.: 13.336.789

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

M

### ***Propiedades farmacodinámicas***

#### ***Mecanismo de acción***

Vismodegib es una molécula pequeña, inhibidor de la ruta de Hedgehog, que está disponible para administración por vía oral. La ruta de señalización de Hedgehog, a través de la proteína de la membrana Smoothened (SMO), guía la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción de oncogen asociados con 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 e inhibe la proteína SMO, por lo que bloquea la señal de transducción Hedgehog.

#### ***Eficacia clínica y seguridad***


El ensayo clínico pivotal ERIVANCE BCC (SHH4476g) fue un estudio de dos cohortes, internacional, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento. 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 cirugía 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% CCBla. Para la cohorte del CCBm el 97% de los pacientes tuvo un tratamiento previo, incluyendo cirugía (97%), radioterapia (58%) y terapias sistémicas (30%). Para la cohorte de CCBla (n = 63), el 94% de los pacientes recibió un tratamiento previo, incluyendo cirugía (89%), radioterapia (27%) y terapias sistémicas/tópicas (11%). La duración media del tratamiento fue de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8 meses).

La variable principal de valoración 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.

La variable secundaria de valoración 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.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL

  
LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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



5260





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 CBCm, la respuesta tumoral se evaluó mediante los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.0. En la cohorte de CBCla, 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 CBCla 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  $\geq 30\%$  (suma del diámetro mayor [SDM]), determinado mediante radiografía; (2) reducción  $\geq 30\%$  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.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

3

**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\*<sup>†</sup>

Resultados	Evaluados por el CRI		Evaluados por el Investigador	
	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)
	<b>Variable principal de valoración</b>		<b>Variable secundaria de valoración</b>	
Tasa de respuesta objetiva				
Respondedores	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
Respuesta completa	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Respuesta parcial	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Enfermedad estable	20	22	14	15
Progresión de la enfermedad <sup>‡</sup>	1	8	2	6
IC del 95% para				
Respuesta global	(19,2%; 51,8%)	(35,5%; 60,6%)	(30,8%; 66,2%)	(47,2%; 71,7%)
Valor de p (una parte) <sup>‡‡</sup>	NA	NA	NA	NA
	<b>Variable secundaria de valoración</b>		<b>Variable secundaria de valoración</b>	
Duración medianade 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.

\* 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.

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

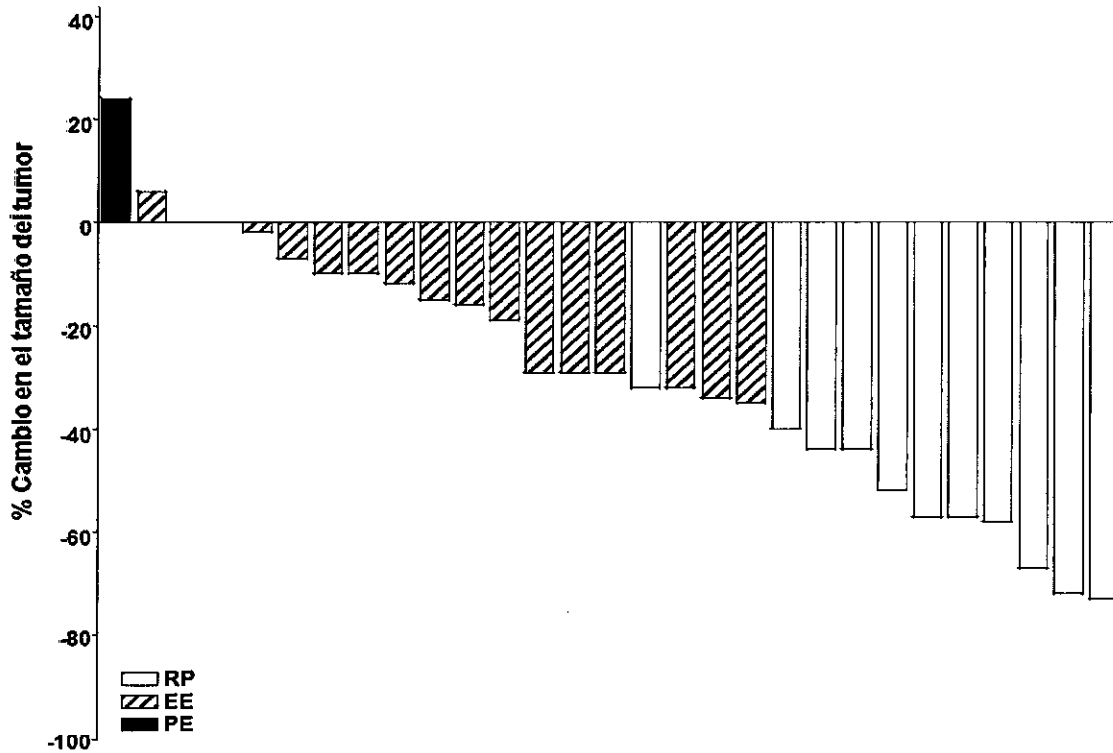
<sup>‡</sup> La progresión en la cohorte de pacientes con CCBla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: (1) aumento  $\geq 20\%$  en la suma de las dimensiones mayores (SDM) desde el punto más bajo en las lesiones diana (ya sea mediante radiografía o por la dimensión 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.

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

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.

M

5260

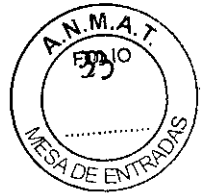
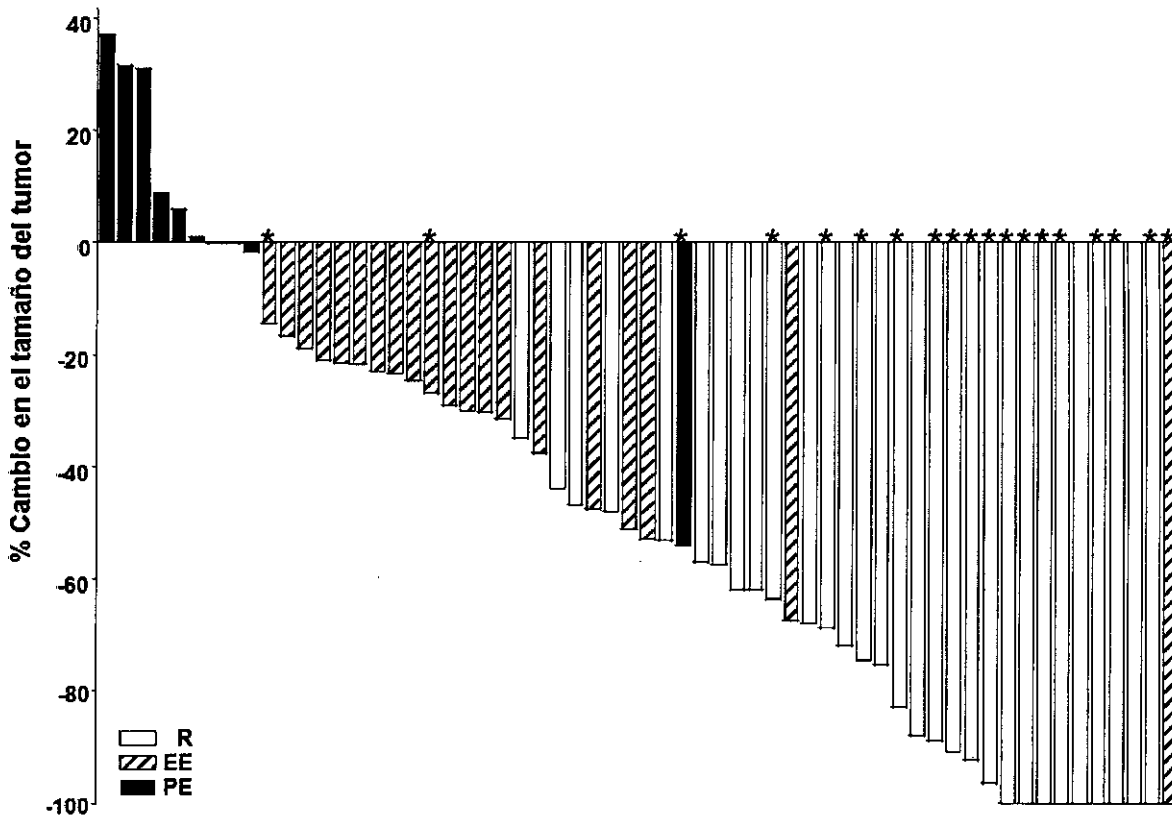


Figura 2. SHH4476g: Cohorte CCB localmente avanzado.



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.

#### Tiempo hasta la máxima reducción del tumor

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

#### Electrofisiología cardíaca

En un ensayo en 60 sujetos sanos donde se estudió el intervalo QTc, no se registró ningún efecto en el intervalo QTc con las dosis terapéuticas de Erivedge.

5260



### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los 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).

### *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 de la mediana de dosis única (CV %) de Erivedge es 31,8 (14,5) %. La absorción es saturable, como se evidencia por la ausencia de un incremento proporcional de 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  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. La unión *in vitro* de  $\alpha$ -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  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, mostrando fluctuaciones paralelas con el tiempo de  $\alpha$ -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. Vismodegib está predominantemente en plasma, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (incluidas las asociadas con metabolitos). Las vías metabólicas de vismodegib en seres humanos incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión infrecuente del anillo piridínico. Los dos metabolitos oxidativos más abundantes recuperados en heces se producen *in vitro* por CYP2C9 y CYP3A4/5 recombinante. Estas pueden ser las enzimas principales implicadas en la eliminación.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

7

### Eliminación

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

Después de una 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. Después de una dosis única, vismodegib tiene una vida media terminal 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 sobre una dosis 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 ( $\geq 65$  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 presente un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vismodegib. Basado en un análisis farmacocinético poblacional 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 no demostró un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vismodegib.

#### 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] del sujeto), los resultados demostraron que en pacientes con insuficiencia hepática leve (criterios según National Cancer Institute [NCI]- Organ Dysfunction Working Group [ODWG], n = 8), moderada (NCI-ODWG, n = 8), y severos (NCI-ODWG, n = 3), la farmacocinética de vismodegib fue comparable con la de aquéllos con función hepática normal (n = 9).

5260



Criterios NCI-ODWG de insuficiencia hepática: leve ( $BT < LSN$ ,  $AST > LSN$  o  $LSN < BT \leq 1,5 \times LSN$ ,  $AST$  cualquiera); moderada ( $1,5 \times LSN < BT < 3 \times LSN$ ,  $AST$  cualquiera); grave ( $3 \times LSN < BT < 10 \times LSN$ ,  $AST$  cualquiera).

*Pacientes según su sexo*

Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de 121 hombres y 104 mujeres, el sexo no pareció afectar a 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 a 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 fecales; 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 principal en la médula ósea de los animales afectados.

*Carcinogenicidad*

No se han llevado a cabo ensayos no clínicos dedicados a evaluar la carcinogenicidad de vismodegib. Sin embargo, se observó pilomatricoma (un tumor cutáneo benigno) en la semana 26 en los estudios de toxicidad en ratas. No se han informado casos de pilomatricoma en los ensayos clínicos con Erivedge, y, por lo tanto, la relevancia de este hallazgo para los pacientes es incierta.

*Mutagenicidad*

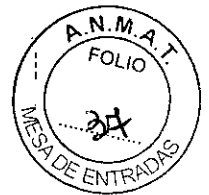
No hay evidencia de genotoxicidad en test *in vitro* (ensayo de mutación inversa en bacterias [Ames] y ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos) ni en los test *in vivo* en micronúcleos de la médula ósea en ratas.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.335.789

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

5260



### *Fertilidad*

No se han efectuado ensayos no clínicos dedicados a evaluar el potencial de Erivedge para alterar la fertilidad. Sin embargo, datos procedentes de estudios en ratas y perros indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse irreversiblemente comprometida por el tratamiento con Erivedge. Se observó degeneración de las células germinales e hipospermia en los estudios de toxicidad en perros a las 4 semanas, pero no en los estudios de larga duración con perros ancianos. En un estudio de toxicidad en ratas en la semana 26 no se demostró que el descenso en el número de cuerpos lúteos en el ovario y en el porcentaje significativo de los espermatozoides móviles fuera reversible al final del período de 8 semanas de recuperación.

### *Teratogenicidad*

En un estudio de desarrollo embrionario en el que se administró vismodegib diariamente a ratas preñadas durante la 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 la dosis que correspondía al 20% de la exposición a estado estacionario típica en pacientes, y con dosis mayores se comprobó un 100% de incidencia de embriofetalidad.

### *Desarrollo posnatal*

No se han realizado estudios dedicados a evaluar el potencial de vismodegib para afectar al desarrollo posnatal. Sin embargo, defectos irreversibles en el crecimiento de los dientes y un 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*

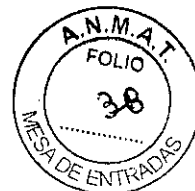
La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg una vez por día.

### *Dosis retrasadas u omitidas*

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



5260



### *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.

No se dispone de 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 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  $\geq 65$  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 requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (*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 a los pacientes y profesionales sanitarios.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

11

M

### 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 la 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*). 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 defectos en las extremidades (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). Erivedge no debe usarse durante el embarazo.

#### *Criterios para la mujer en edad fértil*

La mujer en edad fértil se define en el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge como:

- Mujer sexualmente madura que:
  - Ha tenido la menstruación en cualquier momento durante los últimos 12 meses consecutivos.
  - No haya sido sometida a histerectomía o a ooforectomía bilateral, o que no tenga confirmación médica de insuficiencia ovárica prematura permanente.
  - No tenga un genotipo XY, síndrome de Turner, ni agenesia de útero.
  - Experimente amenorrea después del tratamiento del cáncer, incluyendo la terapia con Erivedge.

### 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.

5260



Una mujer en edad fértil debe entender que:

- Erivedge expone a un riesgo teratogénico al feto.
- No debe tomar Erivedge si está embarazada o planea quedarse 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 quedarse embarazada mientras toma Erivedge ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.
- Debe cumplir medidas anticonceptivas eficaces.
- Mientras esté tomando Erivedge, 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 se queda embarazada o piensa que por cualquier razón pudiese estar embarazada.
  - Si tiene alguna falta en su período menstrual.
  - Si deja de usar métodos anticonceptivos, a menos que ella 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 masculinos 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*).

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. GRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.189.067  
APODERADA

13

5260



- Debe consultar con su médico si su pareja se 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 entienden las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge.

#### **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 masculinos siempre tienen que utilizar preservativo (preferiblemente con espermicida), incluso después de una vasectomía, cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer, 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 supervisado médicamente realizado por un profesional sanitario, 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 debe realizarse dentro de los 7 días siguientes a un test de embarazo negativo. 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.

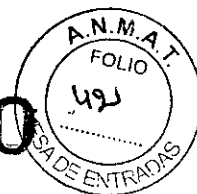
Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.330.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
APODERADA

14

5260



### ***Efectos en el desarrollo posnatal***

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 llenos de líquido en la pulpa dental, osificación del conducto radicular y hemorragia) y cierre de la placa de crecimiento epifisaria. Estos hallazgos indican un riesgo potencial de baja estatura y deformaciones dentales en los lactantes y los niños (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

### ***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 hombres 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 monitorizar a todos los pacientes de manera rutinaria mientras estén tomando Erivedge, y el CCEcu debe tratarse de acuerdo con el estándar de tratamiento.

### ***Precauciones adicionales***

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

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.189.067  
APODERADA

15

5260



### ***Excipientes***

Las cápsulas de Erivedge contienen monohidrato de lactosa. Los pacientes con un problema hereditario raro de intolerancia a la galactosa, 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 libre de sodio”.

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

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

### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

#### ***Mujeres en edad fértil***

Debido al riesgo de muerte embriofetal o graves defectos congénitos provocados por vismodegib, las mujeres que tomen Erivedge no deben estar embarazadas, ni quedarse 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 pérdida de período menstrual***

Si la paciente se 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.

#### ***Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres***

##### ***Mujeres en edad fértil***

Una mujer en edad fértil debe cumplir medidas anticonceptivas eficaces. Debe usar dos métodos anticonceptivos recomendados, incluyendo uno altamente eficaz y otro de barrera durante el tratamiento con Erivedge y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis. Una mujer en edad fértil, cuya menstruación es irregular o se ha interrumpido, debe seguir todos los consejos en métodos anticonceptivos eficaces.

5260



### Hombres

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

### Métodos recomendados altamente eficaces

- Inyección hormonal depot.
- Esterilización tubárica.
- Vasectomía.
- Dispositivo intrauterino (DIU).

### Métodos de barrera recomendados

- Cualquier 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 defectos en las extremidades (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). En caso de que una mujer tratada con Erivedge se quede embarazada, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

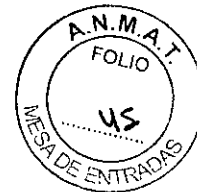
### Lactancia

Se desconoce el grado en el cual vismodegib se excreta en la leche materna. Debido a su potencial de provocar defectos graves en el desarrollo, las mujeres no deben dar el pecho mientras toman Erivedge ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis (*véanse Contraindicaciones; y Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios específicos con Erivedge para evaluar el potencial de alterar a la fertilidad. Sin embargo, datos de estudios en ratas y perros indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse irreversiblemente comprometida por el tratamiento con Erivedge (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). 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.

5260



## 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 en voluntarios sanos que la interacción farmacocinética entre vismodegib y rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) no es 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.

#### 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. 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).

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

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.

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

18

M



5 26 0



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 aquellas no ligadas de vismodegib observadas en los pacientes.

## Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes que ocurren en  $\geq 30\%$  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.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  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  $\geq 150$  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. En general, el perfil de seguridad observado fue similar en CCBm y CCBla como se describe a continuación.

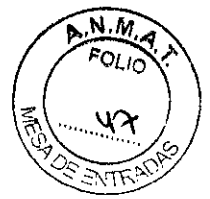
M  
Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

19

5260



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

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Frecuencias</i>	
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>
Exploraciones complementarias		Aumento de enzimas hepáticas**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Ageusia	Hipogeusia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Estreñimiento Vómitos <u>Dispepsia</u>	Dolor abdominal superior Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Prurito <u>Erupción</u>	Madarosis Crecimiento anormal del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares <u>Artralgia</u> <u>Dolor en extremidades</u>	Dolor de espalda Dolor torácico musculoesquelético Mialgia Dolor en flanco Dolor musculoesquelético
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Disminución de peso Fatiga <u>Dolor</u>	Astenia

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, aumento de gamma glutamiltransferasa, de aspartato aminotransferasa, de fosfatasa alcalina y de la enzima hepática.

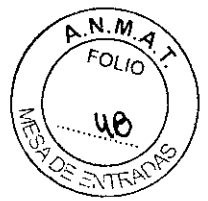
Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.356.789

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

20

5260



### ***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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Erivedge al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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**

Se administraron dosis de Erivedge 3,6 veces más altas que la dosis diaria recomendada de 150 mg. Durante estos 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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

### **Observaciones particulares**

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Las cápsulas duras deben conservarse a temperatura inferior a 30°C.

#### ***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.

M

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

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

21

5260



Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Cápsulas duras con 150 mg envase con 28

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

**Elaborado 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

*Fecha de última revisión: Abril 2015.*  
RI + EMA + CDS: 2.0C + 3.0C + 4.0C.

*M*  
Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

*[Signature]*  
LUIS A. CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789

*[Signature]*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.189.067  
APODERADA

22