



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

DISPOSICIÓN N° 2387

BUENOS AIRES, 27 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-8489-14-1 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ERIVEDGE ingrediente farmacéutico activo VISMODEGIB, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento del Carcinoma Baso Celular localmente avanzado o metastásico.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".



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

DISPOSICIÓN N° 2387

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos fármaco-técnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor." (Artículo 9º).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no



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

DISPOSICIÓN N° 2387

existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 806/820 del mencionado expediente obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación y Registros de Medicamentos (Departamento de Evaluación Médica, Departamento de Evaluación Farmacéutica y Departamento de Farmacovigilancia) del Instituto Nacional de medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Que en efecto informan las áreas que a nivel Pre-clínico los estudios Fármaco-dinámicos y Fármaco-toxicológicos aportados se consideran pertinentes para el producto ERIVEDGE/VISMODEGIB (cápsulas 150 mg).

Que asimismo, los estudios de Farmacología Clínica presentados de fase I terminados y uno de fase II pivotal muestran el beneficio de ERIVEDGE/Vismodegib, en pacientes con CBC metastásicos o localmente avanzado, el que está basado en la reducción del al menos un 30% del tamaño del tumor o la desaparición del los signos de cáncer (tasa de respuesta objetiva) y en cuanto a



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

DISPOSICIÓN N° 2387

los riesgos, los efectos adversos espasmos musculares, queratitis ulcerosa y otros puede ser controlables.

Que por su parte la documentación aportada para la evaluación farmacéutica (especificaciones analíticas, estabilidad, etc.) cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que a mayor abundamiento la *European Medicine Agency* (EMA según sus siglas en inglés) de la UE realizó la aprobación condicional para el producto ERIVEDGE/VISMODEGIB el 12 de julio de 2013 y renovó este registro condicional el 19 de junio de 2014 hasta julio de 2015; y la *Food and Drug Administration* (FDA, según sus siglas en inglés) de EEUU, aprobó el producto ERIVEDGE/VISMODEGIB el 30 de enero de 2012 como trámite prioritario.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable obrante a Fs. 821/825 concluyendo que el IFA: VISMODEGIB 150 mg (ERIVEDGE) cumple los requisitos establecidos en la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos



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

DISPOSICION N° 2387

pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA VISMODEGIB y los alcances de la autorización conferida por la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Norteamericana, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto ERIVEDGE/VISMODEGIB, propiedad del laboratorio PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante. *

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) una vez por año, el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, previo dictamen de las áreas



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

DISPOSICIÓN N°

2387

correspondientes debiendo contener: Información sobre eficacia y efectividad terapéutica, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ERIVEDGE/VISMODEGIB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento Informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ERIVEDGE y nombre genérico VISMODEGIB, la que será



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

DISPOSICIÓN N° 2387

importada a la República Argentina por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., con los Datos Identificatorios Característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha del Certificado autorizante .

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento, para lo cual deberá



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

DISPOSICION N° 2387

presentar los resultados del seguimiento de los pacientes, de la eficacia, la efectividad y la seguridad de la especialidad medicinal ERIVEDGE/VISMODEGIB durante el año de vigencia del registro.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y seguridad), esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.



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

DISPOSICIÓN N°

2387

ARTICULO 11º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-8489-14-1

DISPOSICIÓN N°

2387

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



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

2387

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

Nombre comercial: ERIVEDGE.

Nombre/s genérico/s: VISMODEGIB.

Nombre o razón social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I.

Domicilio Legal: Rawson 3150 Ricardo Rojas. Tigre. Pcia. de Buenos Aires.

Elaborador: Patheon Inc. 2100 Syntex Court. Mississauga, Ontario. Canadá L5N
7K9.

Acondicionamiento Primario y Secundario: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Wurmisweg. CH-4303 Kaiseraugst. Suiza.

País de procedencia: Suiza.

País de consumo: Canadá.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Rawson 3150 Ricardo
Rojas. Tigre. Pcia. de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Cápsulas duras.

Clasificación ATC: L01XX43.



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

2387

Indicación/es autorizada/s: Carcinoma de Células basales metastásicos y/o localmente avanzados, (en pacientes adultos) en los que cirugía o radioterapia es inadecuada.

Concentración/es: Cápsulas duras con 150 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: VISMODEGIB.

Cada cápsula dura contiene 150 mg de VISMODEGIB.

Excipientes:

Masa de relleno de la cápsula: Celulosa microcristalina PH101: 87,3 mg, lactosa monohidratada 71,5mg, laurilsulfato de sodio 7 mg, povidona K29/32: 10,5mg, carboximetilalmidón sódico 17mg, talco 3,5mg, 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 rojo (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).

Origen del producto: Sintético – Semisintético.

Vía/s de administración: Oral.

Envase/s Primario/s: PEAD – opaco (blanco) c/tapón de polipropileno.

Presentación: 28 cápsulas.

Período de vida útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: temperatura inferior a 30°C.

Condición de expendio: Bajo Receta Archivada.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Basales metastásicos y/o localmente avanzado, en pacientes adultos, en los que la cirugía o radioterapia es inadecuada.

DISPOSICIÓN N°:

2387

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2387

Rótulo envase primario fs.336.

Rótulo envase secundario fs: 337-338.

Prospecto Información para profesionales fs. 348-368.

Prospecto Información para pacientes fs. 411-419.

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008489-14-1

El Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2387, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ERIVEDGE.

Nombre/s genérico/s: VISMODEGIB.

Nombre o razón social: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I.

Domicilio Legal: Rawson 3150 Ricardo Rojas. Tigre Pcia. de Buenos Aires.

Elaborador: Patheon Inc. 2100 Syntex Court. Mississauga, Ontario. Canada L5N 7K9.

Acondicionamiento Primario y Secundario: F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg. CH-4303 Kaiseraugst. Suiza.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Rawson 3150, Ricardo Rojas. Tigre. Pcia. de Buenos Aires.

País de procedencia: Suiza.

País de consumo: Canadá.



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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Cápsulas duras.

Clasificación ATC: L01XX43.

Indicación/es autorizada/s: Carcinoma de Células basales metastásicos y/o localmente avanzados, (en pacientes adultos) en los que cirugía o radioterapia es inadecuada.

Concentración/es: Capsulas duras con 150 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: VISMODEGIB.

Cada cápsula dura contiene 150 mg de VISMODEGIB.

Excipientes:

Masa de relleno de la cápsula: Celulosa microcristalina PH101: 87,3 mg, lactosa monohidratada 71,5mg, laurilsulfato de sodio 7 mg, povidona K29/32: 10,5mg, carboximetilalmidón sódico 17mg, talco 3,5mg, 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 rojo (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).

Origen del producto: Sintético – Semisintético.



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

Vía/s de administración: Oral.

Envase/s Primario/s: PEAD – opaco (blanco) c/tapón de polipropileno.

Presentación: 28 cápsulas.

Período de vida útil: 24 meses.

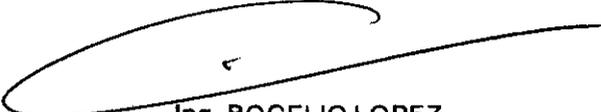
Forma de conservación: temperatura inferior a 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Carcinoma de Células Basales metastásicos y/o localmente avanzado, en pacientes adultos, en los que la cirugía o radioterapia es inadecuada.

Se extiende a PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. el Certificado N°
57646, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de 27 MAR 2015 de _____, siendo su vigencia por un (1) año a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2387**



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



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

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO – TÉCNICAS Y REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Denominación Común Argentina (DCA): VISMODEGIB.

Nombre Comercial: ERIVEDGE.

Concentración/es: 150 mg /cápsula.

Forma farmacéutica: cápsulas duras.

Clasificación ATC: L01XX43.

Origen del producto: sintético-semisintético.

Vía/s de administración: oral.

Período de vida Útil: 24 meses.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células basales metastásico y/o localmente avanzado en los que la cirugía o radioterapia es inadecuada, autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Indicación: tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de células basales metastásicos y/o localmente avanzado, en los que la cirugía o radioterapia es inadecuada.

Epidemiología: El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia maligna de crecimiento lento, causado típicamente por la exposición prolongada y ocasionalmente excesiva al sol. El CBC representa el 80% de todos los cánceres



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

de piel que no son melanoma. En general, se considera que el CBC es curable cuando está confinado a la piel en zonas operables. La ubicación en el tejido circundante a órganos de los sentidos (orejas, nariz y ojos), huesos y otros tejidos (tumor localmente avanzado) o extensivo a otras partes (CBC metastásico) resulta imposible de ser tratado eficazmente mediante la cirugía o la radioterapia ya que puede conducir a la pérdida funcional del órgano. Las estimaciones realizadas indican que la incidencia anual es de 234 por 100.000 de habitantes en Europa. En caso de esta patología los datos de prevalencia podrían homologarse a los datos de incidencia. La incidencia estimada anual en Argentina del CBC es de 26.400 casos/año y del carcinoma localmente avanzado y/o metastásico es del 0.5% del total.

No existen otros tratamientos disponibles al momento.

Dosis y forma de administración: administración oral, dosis 150mg/día.

Posología: una cápsula dura 150mg durante 28 días.

Mecanismo de acción: inhibe o bloquea una proteína denominada "SMO" implicada en la activación de la llamada "ruta de señalización Hedgehog", la cual anormalmente activada provoca el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

Entes regulatorios que ya autorizaron ERIVEDGE/VISMODEGIB: Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU lo aprobó por trámite prioritario en enero de 2012 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA según sus siglas en inglés) lo aprobó como registro condicional en julio de



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

2013. Este Registro Condicional fue renovado por la Comisión Europea (*Commission implementing decision*) hasta julio de 2015.

Informe técnico del plenario de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales.

Síntesis de la evaluación realizada a la especialidad medicinal:

En plenario, la Comisión de Asignación y Evaluación de Registros Especiales consideró adecuada la presentación del expediente para el registro, del producto ERIVEDGE /VISMODEGIB, bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

La documentación presentada de acuerdo a la normativa vigente ha sido evaluada en forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

De tal manera, a nivel Pre Clínico los estudios Fármaco-dinámicos, y Farmacotoxicológicos aportados se consideran pertinentes para el producto ERIVEDGE®, VISMODEGIB (150 mg).

Los estudios de Farmacología Clínica Presentados de fase I terminados y uno de fase II pivotal muestran el beneficio de ERIVEDGE /VISMODEGIB, en pacientes con CBC metastásicos o localmente avanzado, el que está basado en la reducción del al menos un 30 % del tamaño del tumor o la desaparición de los signos de cáncer (tasa de respuesta objetiva) y en cuanto a los riesgos, los efectos adversos espasmos musculares, queratitis ulcerosas y otros se pueden ser controlables.

La documentación aportada para la evaluación Farmacéutica (Especificaciones analíticas, estabilidad, etc.) cumplieron satisfactoriamente con



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

las exigencias de la normativa vigente.

En cuanto a la evaluación del Plan de Monitores de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), fue considerado adecuado por las dos aéreas técnicas que procedieron a su evaluación.

De todo lo anterior surge que por las características fisiopatológicas de la enfermedad y la no existencia de terapéutica específica, así como por el particular mecanismo de acción, los miembros titulares de la Comisión de Asignación y Evaluación de Registros Especiales concluyeron que corresponde la inscripción en el REM del producto ERIVEDGE (VISMODEGIB 150 mg) del PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2387**

EXPEDIENTE N° 1-47-8489-14-1

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

27 MAR 2015



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

2387

Etiqueta del frasco con 28 cápsulas duras:

Erivedge®
Vismodegib
Autorizado Bajo condiciones especiales

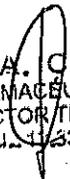
Roche

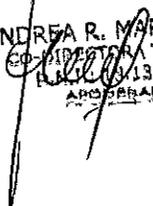
150 mg
Cápsulas duras

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Revisión Mayo 2014 - ORIGINAL


LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J. 1336.709


ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.J. 1339.067
APOBERRADA

**PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES**

Envase del frasco con 28 cápsulas duras:

Erivedge®
Vismodegib
Autorizado Bajo condiciones especiales

Roche

Industria Canadiense
Expendio bajo receta archivada

150 mg
Cápsulas duras

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):

Oxido 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):

Oxido de hierro rojo (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).

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para profesionales.

Vía de administración: oral.

Forma farmacéutica: cápsulas duras.

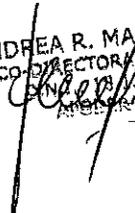
Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Revisión Mayo 2014 - ORIGINAL.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.339.067
MONTENEGRO

2387



Lote N°: ...

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: Mayo 2014.
NP + EMA + ANMAT C004/13 y D4622/12 + CDS: 1.0C + CDS: 1.1C.

Revisión Mayo 2014 - ORIGINAL
Luis A. Cresta
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.256.789

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA 3
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2387



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:
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.

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.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 18.338.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.338.067
APODERADA

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 a 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 substancial 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 62 años (el 46% tenía al menos 65 años), el 61% eran hombres y el 100% caucásicos. 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 tuvieron un tratamiento previo incluyendo cirugía (89%), radioterapia (27%) y tratamientos sistémicos/tópicos (11%). La duración media del tratamiento fue 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 36,6 meses).

Como se resume en la Tabla 1, la variable principal de valoración fue la tasa de respuesta objetiva evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). Se definió como respuesta objetiva, a la respuesta 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 de la evaluación visual del tumor y la ulceración externa, las imágenes del tumor (si correspondía), y la biopsia tumoral.

LUIS ALCRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 151536.789

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

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 datos más relevantes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. SHH4476g: Resultados de eficacia de Erivedge (21 meses de seguimiento después de la inclusión del último paciente): pacientes evaluables para eficacia*[†]

	Evaluados por el CRI		Evaluados por el Investigador	
	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)
<u>Respondedores</u> <u>IC del 95% para</u> <u>Respuesta global</u>	11 (33,3%) (19,2%, 51,8%)	30 (47,6%) (30,5%, 56,0%)	16 (48,5%) (30,8%, 66,2%)	38 (60,3%) (47,2%, 71,7%)
<u>Respuesta completa</u>	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
<u>Respuesta parcial</u>	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
<u>Enfermedad estable</u>	20	22	14	15
<u>Progresión de la</u> <u>enfermedad[‡]</u>	1	8	2	6
<u>Duración media de las</u> <u>respuestas (meses)</u> <u>(IC del 95%)</u>	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,7 (5,5; NE)	20,3 [#] (7,4; NE)
<u>Sobrevida libre de</u> <u>progresión media</u> <u>(meses)</u> <u>(IC del 95%)</u>	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; NE)
<u>Sobrevida global</u> <u>media (meses)</u> <u>(IC del 95%)</u>			30,9 [#] (18,1; NE) [#]	NE (NE; NE)
<u>Tasa de sobrevida a</u> <u>1 año</u> <u>(IC del 95%)</u>			78,0% (63,6; 92,4)	93,1% (86,6; 99,6)

NE = no estimable.

* Población de pacientes evaluable para eficacia: se define como todos los pacientes reclutados 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.

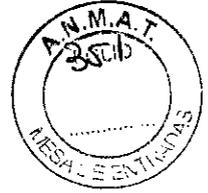
[†] Los datos no evaluables o perdidos incluyeron 1 paciente con CCBm y 4 con CCBla.

[‡] La progresión en la cohorte de pacientes con CCBla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: (1) aumento $\geq 20\%$ 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.

[#] Estimación a los 27 meses de seguimiento después de la inclusión del último paciente.

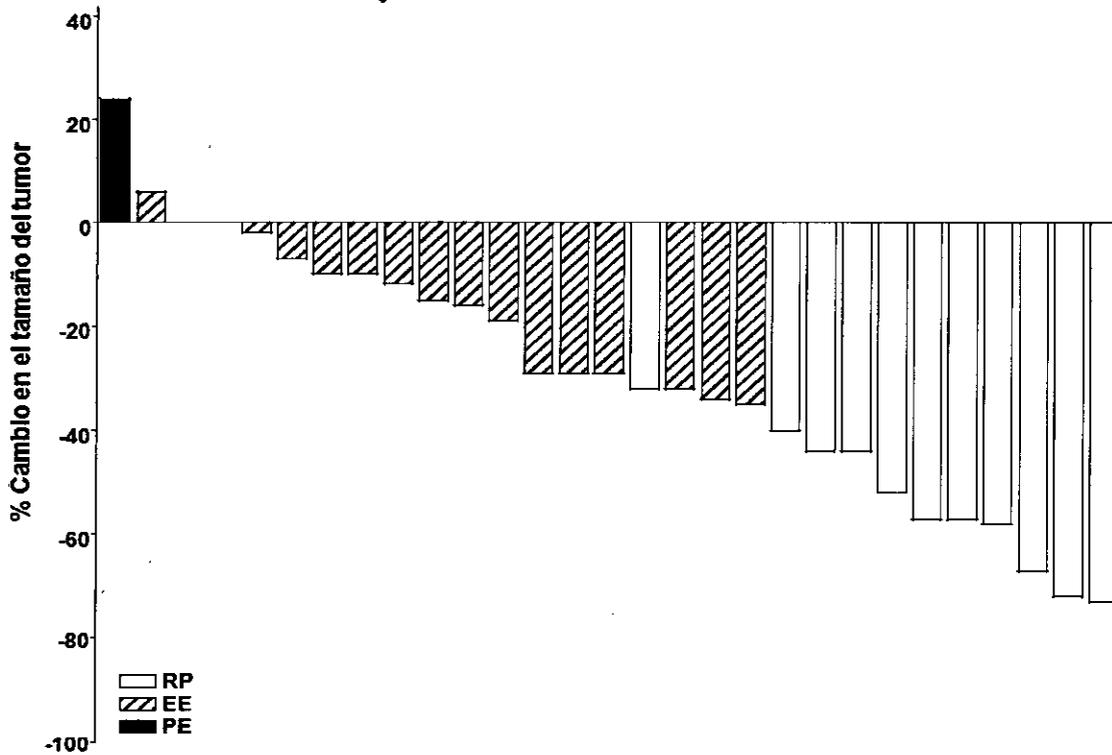
** El 54% de los pacientes con CCBla no tenían evidencia histopatológica de CCB a las 24 semanas. MARGARIDE

2387



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.

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.

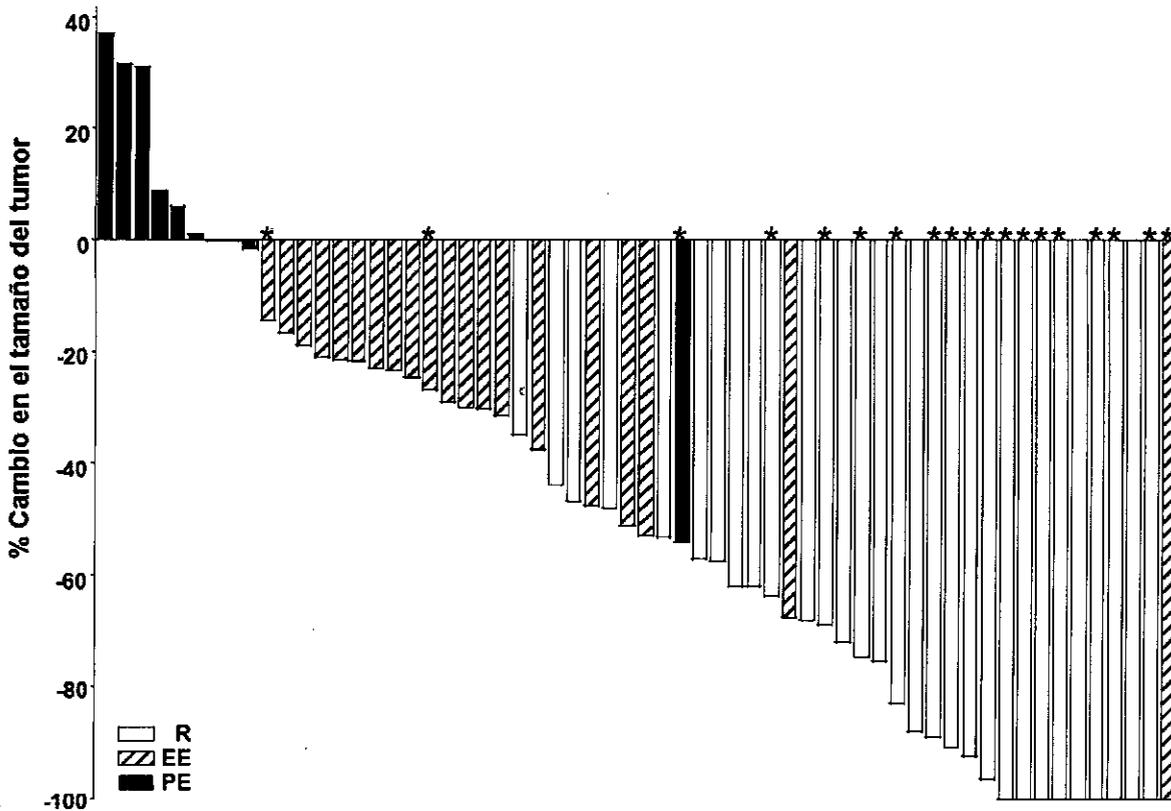
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA E. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.179.067
APODERADA

2382



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. Cuatro pacientes no tuvieron mediciones de lesiones y 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 CCBla y CCBm, respectivamente, basándose en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). De acuerdo con la evaluación del Investigador, el tiempo medio hasta la máxima reducción del tumor fue de 6,7 y 5,5 meses para pacientes con CCBla y CCBm, respectivamente.

Electrofisiología cardiaca

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

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

ANDREA MARGARIDE
 CO-DIRECTOR TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 BARCELONA

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 población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

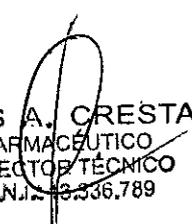
Erivedge es un compuesto altamente permeable con baja solubilidad acuosa (según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [SCB], Clase 2). La biodisponibilidad absoluta de la mediana de dosis única (CV %) de Erivedge es 31,8 (14,5) %. La absorción es saturable, como se evidencia por la ausencia de 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.

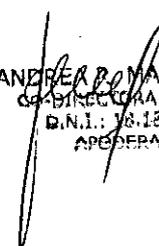
Distribución

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 α -1-glicoproteína ácida. La unión *in vitro* de 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 con 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. Vismodegib está predominantemente en plasma, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (incluidas las asociadas a 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 enzimas pueden ser las enzimas principales implicadas en la eliminación.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 18.336.789


ANDREA P. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

2387



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 que sea de 4 días con una dosis diaria continua. Hay una acumulación de concentraciones plasmática total 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 en pacientes de edad avanzada 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

Actualmente los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son insuficientes. Por lo tanto, no se puede excluir un efecto de la insuficiencia renal grave. Basándose en los análisis farmacocinéticos poblacionales de datos combinados de 5 ensayos clínicos, la función renal (clearance de creatinina) no parece afectar a la farmacocinética de vismodegib (véase *Posología y formas de administración*). Por lo tanto, basándose en la baja eliminación por orina de vismodegib, no se espera un efecto de insuficiencia renal de leve a moderada.

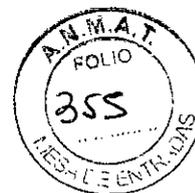
Pacientes con insuficiencia hepática

Datos limitados indican que la exposición a vismodegib no se incrementa relevantemente en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos en insuficiencia hepática moderada y grave son demasiado limitados para extraer conclusiones.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 3.336.789

ANDRÉS MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.739.067
APOBETADA

2387



Pacientes según su sexo

En base al 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

Toxicidad a dosis repetidas

En general, la tolerancia de Erivedge en los estudios de toxicidad a 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.

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

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

2387



Fertilidad

No se han llevado a cabo ensayos no clínicos dedicados a evaluar el potencial de Erivedge para afectar a 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 el descenso 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, a la dosis que correspondía al 20% de la exposición a estado estacionario típica en pacientes, y a dosis mayores se observó un 100% de incidencia de embrioletalidad.

Desarrollo posnatal

No se han llevado a cabo 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 olvidada, sino que debe reanudar con la siguiente dosis programada.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.326.789

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



2387

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 de tratamiento 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% de los pacientes eran \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 y hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Erivedge en pacientes con insuficiencia renal y hepática (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). No se disponen de recomendaciones posológicas para estos pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave para controlar las reacciones adversas.

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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780

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

2387

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.
 - Presencia de amenorrea después del tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento con Erivedge.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13336789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18139.067
APODERADA

2387



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 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.

ANDREA MARGARIDE
DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

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*).
- Debe consultar a 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 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 un método 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 el tratamiento. 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 en tratamiento.

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

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

2387



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, la continuación del tratamiento requiere una nueva prescripción.

Material educacional

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 educacional (Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge) para reforzar el manejo de los riesgos potenciales asociados al uso de Erivedge.

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 una disminución en la eficacia de vismodegib (véase Interacciones).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.331.709

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

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.

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

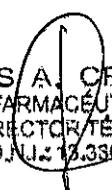
La influencia de Erivedge sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

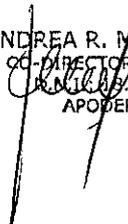
Fertilidad, embarazo y lactancia

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.


LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 12.336.789


ANDREA R. MARGARIDE
CC-DIRECTORA TÉCNICA
R.M.N. 139.067
APODERADA

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 un método altamente eficaz y un método 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.

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 vesctomía, cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer, mientras esté 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).

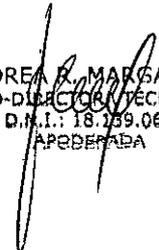
Métodos de barrera recomendados

- 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 creaneofaciales, 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.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.936.789


ANDREA E. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.259.067
APODERADA

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

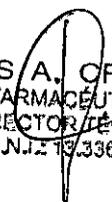
No se han llevado a cabo estudios específicos con Erivedge para evaluar el potencial de afectar a la fertilidad. Sin embargo, datos de estudios en ratas y perros indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse irreversiblemente comprometida por el tratamiento con Erivedge (véase Características 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.

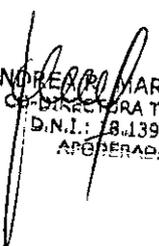
Interacciones

Efectos de otros medicamentos administrados en forma concomitante con vismodegib

Los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior (GI), por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor- H_2 y antiácidos, pueden alterar la solubilidad de vismodegib y reducir su biodisponibilidad. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos formales para evaluar los efectos de los agentes que modifican el pH gástrico en la exposición sistémica de vismodegib. Cuando se administra vismodegib concomitantemente con estos agentes, no es conveniente incrementar la dosis de vismodegib para compensar la falta de exposición. Cuando vismodegib se administra concomitantemente con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista del receptor- H_2 o un antiácido, la exposición sistémica de vismodegib puede verse reducida, y se desconoce el efecto en la eficacia de vismodegib. Los pacientes con aclorhidria estarían sujetos al mismo efecto potencial.

Estudios *in vitro* indican que vismodegib es un sustrato del transportador de flujo de la glicoproteína-P (P-gp) y de las enzimas que metabolizan medicamentos CYP2C9 y CYP3A4. Cuando vismodegib se administra concomitantemente con medicamentos que inhiben la P-gp (por ejemplo, claritromicina, eritromicina, azitromicina, verapamilo, ciclosporina), CYP2C9 (amiodarona, fluconazol o miconazol) ó CYP3A4 (boceprevir, claritromicina, conivaptán, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, ó voriconazol), se puede incrementar la exposición sistémica de vismodegib y la incidencia de acontecimientos adversos de vismodegib. 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; Precauciones y advertencias).


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.336.789


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

2387



Efectos de vismodegib en medicamentos administrados en forma concomitante

Anticonceptivos esteroides

Los resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostraron que la exposición sistémica a etinil estradiol y noretindrona no se altera cuando se administra en forma concomitante con vismodegib.

Sin embargo, el estudio de interacción fue de solo 7 días de duración y no se puede excluir que vismodegib en tratamientos más largos es un inductor de enzimas que metabolizan esteroides anticonceptivos. La inducción puede 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

Estudios *in vitro* indican que vismodegib tiene el potencial de actuar como un inhibidor de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM). 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, topotecan y sulfasalazina. La administración concomitante debe realizarse con precaución y puede ser necesario un ajuste de dosis.

In vitro, CYP2C8 fue el isomorfo más sensible para 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.

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 (65,2%), disgeusia (57,2%), disminución en el peso (48,6%), fatiga (44,9%) y náuseas (34,8%).

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.

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

Se ha evaluado la seguridad de Erivedge en ensayos clínicos con 138 pacientes tratados de carcinoma de células basales avanzado (CCBa), incluyen 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 a 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. En general, el perfil de seguridad observado fue consistente en CCBm y CCBla como se describe a continuación.

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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 2230789

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

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

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>	
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Disminución de peso</u> <u>Fatiga</u>	<u>Dolor</u> <u>Astenia</u>

Todos 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 de fértil, tres de las cuales (30%) experimentaron amenorrea.

** Incluye los términos preferidos: aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de la enzima 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 de cualquier sospecha de efectos adversos severos 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.A. 18.336.739

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
P.N.I.: 18/139.067
APOBARRADA

2387



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 con 150 mg envase con 28

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

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: Mayo 2014.
NP + EMA + ANMAT C004/13 y D4622/12 + CDS: 1.0C + CDS: 1.1C.

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

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

2387



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 utiliza cuando el cáncer:

- Se ha extendido 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 empezando 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 las instrucciones del Prospecto Información para el paciente y Tarjeta recordatoria que le hay 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. Esto es porque se desconoce si Erivedge pasa a la leche materna y si puede provocar 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 Mayo 2014 - ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 19.139.067
OFICINA

2

2387



- 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 anteriores. 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. Esto es porque 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 medicamentos pueden influir en el funcionamiento de Erivedge, o hacer que sea más probable que tenga efectos adversos. Erivedge puede influir también en el funcionamiento de otros medicamentos.

Revisión Mayo 2014 - ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N.I. 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.M.I. 18.139.067
APROBADA

3

2387



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.
- Atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, usados para el colesterol alto.
- Topotecan, 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 usarlo 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 interrumpir el tratamiento 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 Mayo 2014 - ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.336.789

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067 4
APODERADA

2387



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 tener la menstruación. 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 consultar con su médico 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, un método 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 1.338.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 1.338.077
APODERADA

2387



Debe usar también un método barrera, como:

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

Su médico se asegurará de realizarle 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.
- Deja de usar 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, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

2387



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 cápsula.
- 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, si no que continúe con la siguiente dosis programada.

Si interrumpe el tratamiento con Erivedge

No interrumpa el tratamiento con este medicamento 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 Mayo 2014 - ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA P. MARGARIDE
DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2387



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).
- Cambio en el sabor de los alimentos y/o bebidas o pérdida del gusto.
- Estreñimiento.
- Vómitos o náuseas.
- Dolor en articulaciones.
- Picazón.

Frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas):

- Dolor (en general), dolor en los brazos, piernas, pecho, espalda o costado.
- Falta de energía o debilidad (astenia).
- Deshidratación.
- Dolor muscular, de tendones, de ligamentos u óseos.
- Dolor estomacal, malestar estomacal o indigestión.
- Erupción.
- 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 efectos adversos severos 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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.A. 13.336.759

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA TÉCNICA
D.N.A. 11.439.067
APOBETADA

2387



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 rojo (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 0800-333-1234"

Fecha de la última revisión: Mayo 2014.
NP + EMA + ANMAT C004/13 y D4622/12 + CDS: 1.0C + CDS: 1.1C.

LUIS ANCRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789

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