



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-105308161-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-105309161-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERIVEDGE / VISMODEGIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA,

VISMODEGIB 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-90928359-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-90928454-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-105308161-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.11 16:34:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.11 16:34:20 -03:00

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

**Erivedge®
Vismodegib
Roche**

Cápsulas duras

Industria canadiense
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada cápsula dura contiene 150 mg de vismodegib, en un excipiente compuesto por:

Masa de relleno de la cápsula:

Celulosa microcristalina PH101: 87,3 mg, lactosa monohidratada 71,5 mg, laurilsulfato de sodio 7,0 mg, povidona K29/32: 10,5 mg, carboximetilalmidón sódico 17,5 mg, talco 3,5 mg y estearato de magnesio 1,7 mg.

Cuerpo de la cubierta de la cápsula (composición aproximada):

Óxido de hierro rojo (E172) 0,09%, dióxido de titanio 2,34%, gelatina c.s.p. 100% y tinta de impresión (goma laca esterificada al 20% y óxido de hierro negro).

Tapa de la cubierta de la cápsula (composición aproximada):

Óxido de hierro negro (E172) 0,28%, dióxido de titanio 1,36%, gelatina c.s.p. 100% y tinta de impresión (goma laca esterificada al 20% y óxido de hierro negro).

Acción terapéutica

Agente antineoplásico.

Indicaciones

Erivedge está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

1

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XJ01.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Vismodegib es una molécula pequeña, inhibidor de la ruta de Hedgehog, disponible por vía oral. La ruta de señalización de Hedgehog, a través de la proteína transmembrana Smoothed (SMO), conduce a la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción producto de oncogén 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 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 organismo, incluyendo los nódulos linfáticos, pulmones, huesos y/u órganos internos. Los pacientes con CCB presentan lesiones cutáneas que no son adecuadas para cirugía (inoperable, con múltiples recidivas, donde las resecciones curativas no se estimaron como adecuadas o si la cirugía provocaría una deformidad sustancial o morbilidad) y para quienes la radioterapia fracasó, estaba contraindicada o era inapropiada. Previo a la inclusión en el ensayo, el diagnóstico de CCB era confirmado por histología. Los pacientes con síndrome de Gorlin que habían tenido al menos una lesión de CCB avanzado y cumplían los criterios de inclusión fueron elegibles para participar del ensayo. Los pacientes fueron tratados con una dosis diaria por vía oral de Erivedge de 150 mg.

La mediana de edad de la población sobre la que se evalúa la eficacia fue de 62 años (el 46% tenía al menos 65 años), el 61% eran hombres y el 100% de raza blanca. 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 Carcinoma de Células Basales localmente avanzado (CCBl) (n = 63), el 94% de los pacientes tuvieron un tratamiento previo, incluyendo cirugía (89%), radioterapia (27%) y tratamientos sistémicos/tópicos (11%). La mediana de duración del tratamiento fue de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8 meses).

Revisión octubre 2021: FINAL.

2

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) como se menciona en la Tabla 1. La respuesta objetiva se define como la respuesta parcial o completa determinada en dos evaluaciones consecutivas separadas al menos 4 semanas. En la cohorte de CCBm, la respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con criterios RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos), versión 1.0. En la cohorte de CCBlA, la respuesta tumoral se evaluó basándose en una evaluación visual del tumor externo y ulceración, escáner del tumor (cuando fue apropiado) y una biopsia del tumor. Un paciente se consideró respondedor en la cohorte de CCBlA cuando cumplía al menos uno de los siguientes criterios y el paciente no experimentó progresión: (1) reducción $\geq 30\%$ en el tamaño de la lesión (suma del diámetro más largo [SDL]), partiendo desde el valor basal en las lesiones diana medidas por radiografía; (2) reducción $\geq 30\%$ en SDL partiendo desde el valor basal en la dimensión visible externamente de las lesiones diana; (3) resolución completa de la ulceración en todas las lesiones diana. Los datos más relevantes se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. SHH4476g Resultados de eficacia de Erivedge (evaluados a los 21 meses por CRI y a los 39 meses por el investigador tras 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)
Respondedores IC del 95% para respuesta global	11 (33,3%) (19,2%; 51,8%)	30 (47,6%) (35,5%; 60,6%)	16 (48,5%) (30,8%; 66,2%)	38 (60,3%) (47,2%; 71,7%)
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‡	1	8	2	6
Duración de la respuesta mediana (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)

Tabla 1. SHH4476g Resultados de eficacia de Erivedge (evaluados a los 21 meses por CRI y a los 39 meses por el investigador tras la inclusión del último paciente): pacientes evaluables para eficacia^{*,†} (continuación)

	Evaluados por el CRI		Evaluados por el Investigador	
	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)
Sobrevida global mediana (meses) (IC del 95%)			33,4 (18,1; NE)	NE (NE; NE)
Tasa de supervivencia a 1 año (IC del 95%)			78,7% (64,7; 92,7)	93,2% (86,8; 99,6)

NE= no estimable.

* Población de pacientes evaluables para eficacia se define como todos los pacientes incorporados que recibieron cualquier cantidad de Erivedge y para quienes la interpretación del archivo de tejidos o biopsia basal del patólogo independiente fue consistente con CCB.

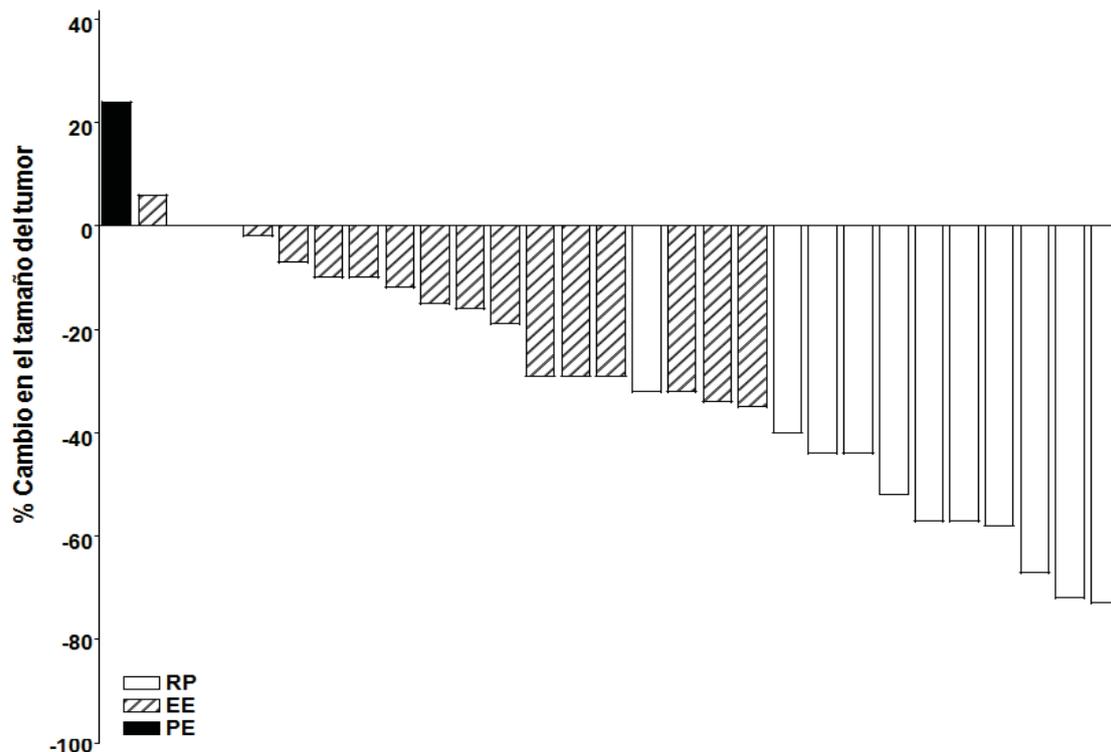
† Datos perdidos o no evaluables incluyeron 1 paciente con CCBm y 4 pacientes con CCBla.

‡ La progresión en la cohorte de CCBla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: (1) aumento $\geq 20\%$ en la suma de la dimensión más larga (SDL) desde el punto más bajo en las lesiones diana (ya sea por radiografía o las dimensiones visibles externamente), (2) nuevas úlceras de las lesiones diana persistentes sin evidencias de curación durante al menos 2 semanas, (3) nuevas lesiones determinadas por radiografía o exploración física, (4) progresión de lesiones no diana por criterios RECIST.

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

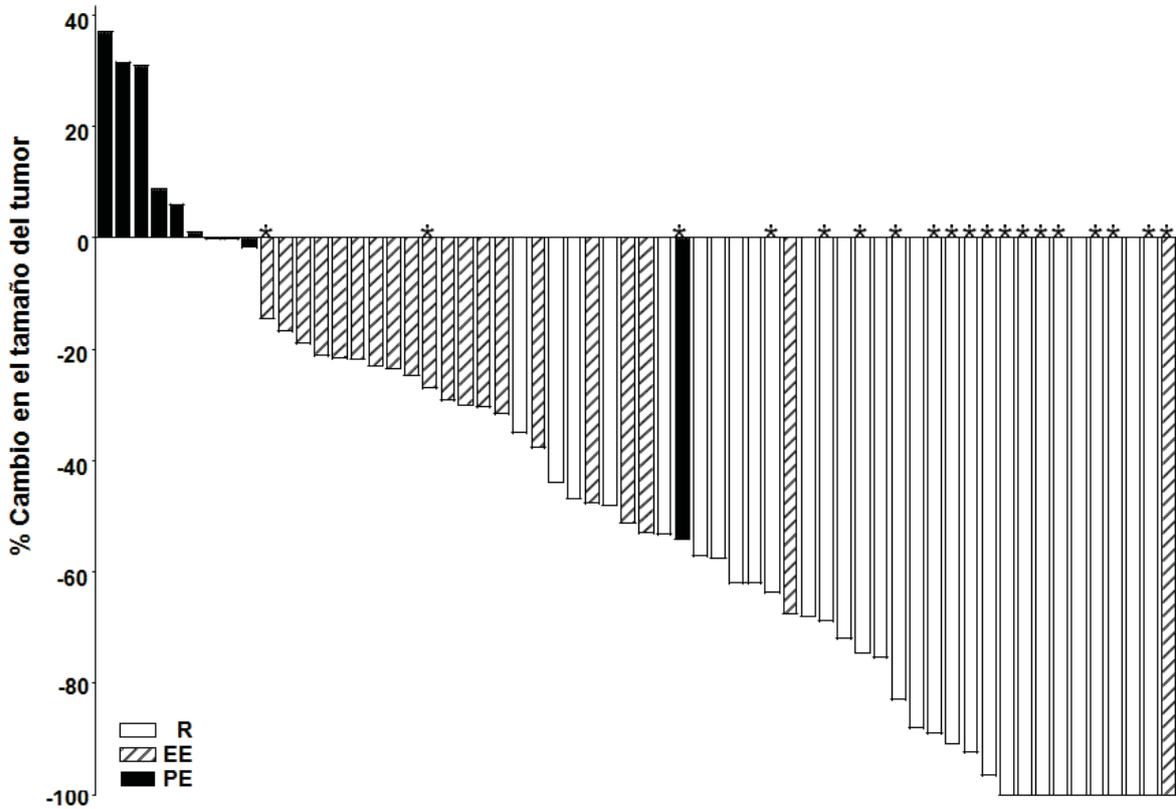
Como se muestra en el gráfico de cascada en las Figuras 1 y 2, las cuales muestran la máxima reducción en el tamaño de la(s) lesión(es) diana para cada paciente, la mayoría de los pacientes en ambas cohortes experimentaron una disminución del tumor, según fue evaluado por el Comité de Revisión Independiente.

Figura 1. SHH4476g Cohorte CCB metastásico



Nota: El tamaño del tumor se basa en la suma de las dimensiones más largas de las lesiones diana.
 PE = Progresión de la Enfermedad, EE = Enfermedad Estable, RP = Respuesta Parcial. Tres pacientes tuvieron un cambio porcentual mejor en tumor de tamaño 0; éstos están representados por unas barras mínimas positivas en la figura. Cuatro pacientes fueron excluidos de la figura: 3 con enfermedad estable fueron evaluados sólo por lesiones no diana y 1 paciente no fue evaluable.

Figura 2. SHH4476g Cohorte CCB localmente avanzado



Nota: El tamaño del tumor se basa en la suma de las dimensiones más largas 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, la mediana del tiempo hasta la máxima reducción del tumor fue de 5,6 y 5,5 meses para pacientes con CCBla y para pacientes con CCBm, respectivamente, basándose en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (CRI). De acuerdo con la evaluación del investigador, la mediana del tiempo hasta la máxima reducción del tumor fue de 6,7 y 5,5 meses para pacientes con CCBla y para pacientes con CCBm, respectivamente.

Electrofisiología cardíaca

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.

Resultados del estudio posautorización

Se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico, fase II (MO25616) posautorización, abierto, no comparativo, en 1.232 pacientes con CCB avanzado, de los cuales fueron evaluables para la eficacia y seguridad 1.215 pacientes con CCBlA (n = 1.119) o CCBm (n = 96). El CCBlA se definió como lesiones cutáneas para las que la cirugía no era apropiada (inoperables, o para las que la cirugía provocaría una deformidad considerable) y para aquellas que la radioterapia no tuvo éxito o estuvo contraindicada. El CCBm se definió como aquel con metástasis a distancia histológicamente confirmadas. Antes de la inclusión en el estudio, el diagnóstico de CCB fue confirmado por histología. Los pacientes se trataron con una dosis oral diaria de 150 mg de Erivedge. La mediana de edad para todos los pacientes fue de 72 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (57%); el 8% tenía CCBm mientras que el 92% tenía CCBlA. Para la cohorte metastásica, la mayoría de los pacientes recibieron terapias previas, incluyendo cirugía (91%), radioterapia (62%) y terapias sistémicas (16%). Para la cohorte localmente avanzada, la mayoría de los pacientes recibieron terapias previas, incluyendo cirugía (85%), radioterapia (28%) y terapia sistémica (7%). La mediana de duración del tratamiento fue de 8,6 meses (rango de 0 a 44,1 meses) para todos los pacientes.

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de ensayos realizados con Erivedge en todos los 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 (Sistema de Distribución Biofarmacéutica, clase 2). La biodisponibilidad absoluta media de dosis única (CV %) de Erivedge es 31,8 (14,5)%. La absorción es saturable, como se evidencia por la falta de un incremento proporcional a la dosis en la exposición después de una dosis única de 270 mg y de 540 mg de Erivedge. Bajo condiciones clínicamente relevantes (estado estacionario), la farmacocinética de vismodegib no se ve afectada por la comida. Por lo tanto, Erivedge se puede administrar con o sin alimentos.

Revisión octubre 2021: FINAL.

7

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Distribución

El volumen de distribución de vismodegib es bajo, oscila entre 16,4 y 26,6 litros. *In vitro* la unión de vismodegib a las proteínas plasmáticas humanas es alta (97%) a concentraciones clínicamente relevantes. Vismodegib se une a la albúmina sérica humana y a la α -1-glicoproteína ácida. *In vitro* la unión de la α -1-glicoproteína ácida es saturable a concentraciones clínicamente relevantes. *Ex vivo* la unión a proteínas plasmáticas en pacientes humanos es > 99%. Las concentraciones de vismodegib están fuertemente correlacionadas 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 por 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 rutas metabólicas de vismodegib en seres humanos incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión poco común del anillo piridina. CYP2C9 parece contribuir en parte al metabolismo de vismodegib *in vivo*.

Eliminación

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, vismodegib es absorbido y lentamente eliminado mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original, 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 aproximadamente 12 días. La vida media aparente de vismodegib en estado estacionario se estima en 4 días con una administración diaria continua. Hay una acumulación de concentraciones plasmáticas totales de vismodegib de 3 veces tras una administración diaria continua.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Hay limitados datos en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos con CCBA aproximadamente el 40% de los pacientes eran de edad avanzada (≥ 65 años). Los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que la edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la concentración en estado estacionario de vismodegib.

Sexo

En base al análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de 121 varones y 104 mujeres, el sexo no pareció afectar a la farmacocinética de vismodegib.

Raza

Hay limitados datos en pacientes no caucásicos. Dado que el número de sujetos que no eran caucásicos fue de $< 3\%$ del total de la población (6 de raza negra, 219 caucásicos), la raza no se evaluó como una covariable en el análisis farmacocinético poblacional.

Pacientes con insuficiencia renal

La excreción renal de vismodegib administrado oralmente es baja. Por lo tanto, es improbable que la insuficiencia renal leve y moderada tenga un efecto clínicamente significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de vismodegib. Basándose en los análisis farmacocinéticos poblacionales de pacientes con insuficiencia renal leve (ASC-indexada ClCr 50 a 80 ml/min, n = 58) y moderada (ASC-indexada ClCr 30 a 50 ml/min, n = 16), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo un efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de vismodegib (véase *Posología y formas de administración*). Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

Las rutas principales de eliminación de vismodegib comprenden metabolismo hepático y secreción biliar/intestinal. En un estudio clínico en pacientes con insuficiencia hepática (grado de insuficiencia basado en los niveles de bilirrubina total y AST de los sujetos), tras múltiples dosis de vismodegib se demostró que el perfil farmacocinético de vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve (criterios NCI-ODW, n = 8), moderada (criterios NCI-ODW, n = 6), y grave (NCI-ODW, n = 3), fue equiparable al de los sujetos con función hepática normal (n = 9) (véase *Posología y formas de administración*).

Población pediátrica

No hay datos farmacocinéticos suficientes en población pediátrica.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

9

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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 en la materia 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

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas. El potencial carcinogénico se identificó sólo en ratas y se limitó a tumores benignos del folículo piloso, incluyendo pilomatrixomas y queratoacantomas respectivamente en $\geq 0,1$ veces y $\geq 0,6$ veces el ABC en estado estacionario (0 – 24) a la dosis recomendada en seres humanos. No se han notificado tumores benignos del folículo piloso en los estudios clínicos con Erivedge, y la relevancia de este hallazgo en seres humanos 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 *tests in vivo* en micronúcleos de la médula ósea de ratas.

Fertilidad

En el estudio de la fertilidad en ratas con vismodegib a las 26 semanas, se observó un aumento significativo de los pesos absolutos de las vesículas seminales y una reducción de los pesos absolutos de la próstata. Además, la relación peso órgano y peso corporal en el momento del sacrificio fue significativamente mayor para el epidídimo, cola del epidídimo, testículos y vesículas seminales. En el mismo estudio no se encontraron hallazgos histopatológicos en órganos reproductivos masculinos ni tampoco efectos sobre variables de fertilidad masculina, incluyendo porcentaje de espermatozoides móviles, con una dosis de 100 mg/kg/día al final de la administración o en la fase de recuperación (correspondiente a 1,3 veces el ABC₀₋₂₄ en el estado estacionario a la dosis recomendada en seres humanos). Además, en los estudios de toxicidad general de vismodegib de hasta 26 semanas en ratas y perros sexualmente maduros, no se observaron efectos en órganos reproductivos masculinos. No se determinó la relación de vismodegib con el aumento del número de células germinales deterioradas e hipospermia en el estudio de toxicidad general, en perros sexualmente inmaduros, con una dosis ≥ 50 mg/kg/día durante 4 semanas.

Revisión octubre 2021: FINAL.

10

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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

Teratogenicidad

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en el cual se administró vismodegib diariamente a ratas embarazadas durante la organogénesis, vismodegib atravesó la placenta y fue gravemente tóxico para el feto. En fetos de hembras se observaron malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, perineo abierto y ausencia de dedos y/o dedos fusionados 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 embriofetalidad.

Desarrollo posnatal

No se han realizado estudios dedicados a evaluar el potencial de vismodegib de 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 al día.

Dosis olvidadas

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

11

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Duración del tratamiento

En estudios 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 tratamiento varía para cada paciente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en la insuficiencia renal leve y moderada, ya que no se espera que afecte a la eliminación de vismodegib. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal grave en cuanto a reacciones adversas.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

- Leve: bilirrubina total (BT) \leq límite superior de la normalidad (LSN), aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN o LSN $<$ BT $\leq 1,5$ x LSN, cualquier AST.
- Moderada: $1,5$ x LSN $<$ BT $<$ 3 x LSN, cualquier AST.
- Grave: 3 x LSN $<$ BT $<$ 10 x LSN, cualquier AST.

Revisión octubre 2021: FINAL.

12

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Erivedge en niños y adolescentes menores de 18 años. Por razones de seguridad (*véanse Precauciones y advertencias, y Características Farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*), este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

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.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

Muerte embriofetal o graves defectos congénitos

Erivedge puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas (*véase Fertilidad, embarazo y lactancia*). Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la ruta Hedgehog (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*), como vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y en las extremidades (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Erivedge no debe usarse durante el embarazo (*véase Contraindicaciones*).

Revisión octubre 2021: FINAL.

13

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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,
 - presenta amenorrea después del tratamiento del cáncer, incluyendo el tratamiento 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.

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 ser capaz de 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).

Revisión octubre 2021: FINAL.

14

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

- Debe informar a su médico si durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis ocurre cualquier situación de las siguientes:
 - 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 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*).
- 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 de que los pacientes entienden y reconocen todas 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 los 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 realizado por un profesional sanitario y supervisado médicamente, 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 disponibilidad local. Las pacientes que presenten amenorrea durante el tratamiento con Erivedge deben continuar realizándose un *test* de embarazo mensualmente mientras estén en tratamiento.

Restricciones en la prescripción y dispensación para mujeres en edad fértil

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

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 al uso de Erivedge.

Efectos en el desarrollo posnatal

Se notificó fusión prematura de la epífisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge. Debido a la larga vida media de eliminación del medicamento, estos eventos pueden ocurrir o progresar después de la interrupción del fármaco. 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. Los hallazgos de fusión prematura de la epífisis indican un riesgo potencial de baja estatura y deformidades dentales en los lactantes y los niños (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Revisión octubre 2021: FINAL.

16

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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 varones 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), ya que no se puede excluir el riesgo de una disminución de las concentraciones plasmáticas y una disminución en la eficacia de vismodegib (*véase también Interacciones*).

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el uso poscomercialización se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET), síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP), los cuales pueden ser amenazantes para la vida (*véase Reacciones adversas*). Si el paciente ha desarrollado cualquiera de estas reacciones con el uso de vismodegib, no se debe reinstaurar el tratamiento con vismodegib en ningún momento.

Excipientes

Las cápsulas de Erivedge contienen lactosa monohidratada. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

17

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo de muerte embrionaria 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 ser capaz de 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 todas las recomendaciones en cuanto a métodos anticonceptivos eficaces.

Hombres

Vismodegib está presente en el semen. Para evitar una potencial exposición al feto durante el embarazo, los pacientes varones siempre tienen que utilizar preservativo (preferiblemente con espermicida), incluso después de una vasectomía, cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer, mientras esté tomando Erivedge y 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).

Revisión octubre 2021: FINAL.

18

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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 ruta 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 amamantar 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

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

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

Interacciones

Efectos de medicamentos administrados de forma concomitante con vismodegib

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

No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib e inhibidores del CYP450. Los resultados de un estudio clínico demostraron un aumento del 57% de las concentraciones de fármaco libre de vismodegib en el día 7 tras tratamiento diario con 400 mg de fluconazol (un inhibidor moderado del CYP2C9); sin embargo, esta interacción no se espera que sea clínicamente significativa. Itraconazol (un fuerte inhibidor del CYP3A4) a 200 mg diarios no influyó en el $ABC_{0-24\text{ h}}$ tras 7 días de tratamiento concomitante en voluntarios sanos.

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

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

Efectos de vismodegib en medicamentos administrados de forma concomitante

Anticonceptivos esteroideos

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 de 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 podría conducir a una disminución en la exposición sistémica de los anticonceptivos esteroideos y, por lo tanto, reducir la eficacia anticonceptiva.

Efectos en enzimas específicas y transportadores

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, topotecán y sulfasalazina. La administración concomitante debe realizarse con precaución y puede ser necesario un ajuste de dosis.

No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y sustratos del CYP450. *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 de forma concomitante con vismodegib. Por lo tanto, se puede excluir la inhibición *in vivo* de las enzimas CYP por vismodegib.

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) 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%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) se presentan a continuación en la Tabla 2 utilizando el sistema de clasificación de órganos (SCO) 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). 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 tratados de carcinoma de células basales avanzado (CCBa), incluyendo tanto CCB metastásico (CCBm) como CCB localmente avanzado (CCBla). En cuatro estudios clínicos abiertos fases I y II, los pacientes fueron tratados con al menos una dosis de Erivedge en monoterapia a dosis ≥ 150 mg. En los estudios clínicos las dosis > 150 mg no dieron como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas, los pacientes con dosis > 150 mg se incluyeron en los análisis. Además, la seguridad se evaluó en un estudio posautorización que incluyó 1.215 pacientes con CCBa evaluables para la seguridad y tratados con 150 mg. En general, el perfil de seguridad observado fue consistente en CCBm y CCBla y entre los estudios como se describe a continuación.

Tabla 2. RAMs observadas en pacientes tratados con Erivedge

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	<i>Frecuencias</i>		
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
Trastornos endócrinos			Pubertad precoz****
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Ageusia	Hipogeusia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Estreñimiento Vómitos Dispepsia	Dolor abdominal superior Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de enzimas hepáticas**	Lesión hepática inducida por medicamentos*****
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Prurito Erupción	Madarosis Crecimiento anormal del pelo	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/Necrólisis epidérmica tóxica (NET)/Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y Síntomas sistémicos (DRESS) y Pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP)*****
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares Artralgia Dolor en extremidades	Dolor de espalda Dolor torácico musculoesquelético Mialgia Dolor en flanco Dolor musculoesquelético Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea***	Fusión prematura de la epífisis****

Tabla 2. RAMs observadas en pacientes tratados con Erivedge (continuación)

<i>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</i>	<i>Frecuencias</i>		
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Disminución de peso Fatiga Dolor	Astenia	

Todas las notificaciones se basan en las RAMs de todos los grados usando los criterios de terminología común para acontecimientos adversos versión 3.0 del Instituto Nacional del Cáncer, excepto donde se indique.

*De los 138 pacientes con CCBa, 10 eran mujeres en edad fértil. Entre estas mujeres, se observó amenorrea en t3 de ellas (30%).

MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).

** Incluye los términos preferidos: prueba de función hepática anormal, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de gamma glutamiltransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de las enzimas hepáticas.

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

**** Se han notificado casos individuales de pacientes con meduloblastoma durante el uso poscomercialización (*véase Precauciones y advertencias*).

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

***** Se han notificado casos de SCAR (incluyendo SJS/TEN, DRESS y AGEP) en pacientes durante el uso poscomercialización.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Sobredosificación

Erivedge se ha administrado a dosis 3,6 veces mayores que la dosis diaria recomendada de 150 mg. Durante estos estudios clínicos no se observaron incrementos en plasma de los niveles de vismodegib ni toxicidad.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Comunicación consulta profesional médica

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

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

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

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.

Cada envase contiene un frasco.

Precauciones especiales de eliminación

El paciente debe deshacerse inmediatamente de las cápsulas no utilizadas al final del tratamiento de acuerdo con la normativa local (si procede, por ejemplo, devolver las cápsulas a su farmacéutico o médico).

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

24

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas duras de 150 mg envase con 28

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

Producto libre de gluten. Contiene lactosa.

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

Por: Patheon, Inc.
Mississauga, Canadá

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

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

Fecha de última revisión: octubre 2021.

RI+EMA(I10046+R0050)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 11.0C.



Revisión octubre 2021: FINAL.

25

MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105308161- ROCHE - Prospectos - Certificado N57.646.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.30 13:14:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.30 13:14:12 -03:00

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

Erivedge puede causar graves defectos congénitos. Puede provocar la 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 esta *Información para el Paciente*.

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta *Información para el Paciente*. (Consulte la *Sección 4. Posibles reacciones adversas*).

Contenido de la *Información para el Paciente*

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

1

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

1. QUÉ ES ERIVEDGE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Erivedge

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

Para qué se utiliza Erivedge

Erivedge se utiliza para tratar a adultos con un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales avanzado. 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 usted no es candidato al tratamiento con cirugía o radiación.

Cómo funciona 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 de trabajar de ciertas proteínas en estas células y convertir estas 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 involucradas en el carcinoma de células basales. Esto puede disminuir o parar el crecimiento de las células cancerosas, o puede matarlas. Como resultado, su cáncer de piel puede reducirse.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR 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 de la *Información para el Paciente* y de la *Tarjeta recordatoria* que le haya dado su médico.

Revisión octubre 2021: FINAL.

2

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

No tome Erivedge si

- Es **alérgico** a vismodegib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional, Composición de Erivedge*).
- Está **embarazada**, piensa que pudiera estarlo, o está planeando 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 hacerlo 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 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**.
- Está tomando la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas usado para la depresión (*véase Toma de Erivedge con otros medicamentos*).

En las *Secciones 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 le sucede algo de lo mencionado anteriormente. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Erivedge.

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Erivedge si tiene dudas sobre la información de esta sección:

- 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.
- Se han notificado reacciones graves en la piel asociadas al tratamiento con Erivedge. Si notara alguno de los síntomas descritos en la *Sección 4. Posibles reacciones adversas*, deje de tomar Erivedge y acuda a su médico inmediatamente.
- Nunca dé este medicamento a nadie más. Debe eliminar las cápsulas duras no utilizadas al final de su tratamiento. Pregunte a su médico o farmacéutico dónde devolverlas.

Revisión octubre 2021: FINAL.

3

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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 de edad. Erivedge puede impedir el crecimiento de los huesos y provocar la aparición prematura de la pubertad (antes de los 8 años de edad en niñas o de los 9 años en niños). Esto puede ocurrir incluso después de haber interrumpido el tratamiento con Erivedge. En estudios en animales con este medicamento se vieron problemas con el crecimiento de los dientes y de los huesos.

Otros medicamentos y Erivedge

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto también incluye los medicamentos de venta libre, vitaminas y plantas medicinales.

Algunos medicamentos pueden influir en el funcionamiento de Erivedge, o hacer que sea más probable que tenga reacciones adversas. Erivedge puede influir también en el funcionamiento de otros medicamentos.

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

- Rifampicina, usado para infecciones bacterianas.
- Carbamazepina, fenitoína, usado para la epilepsia.
- Ezetimiba y estatinas, tales como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, usados para el colesterol alto.
- Bosentán, glibenclamida, repaglinida, valsartán.
- 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 usarlo a la vez que Erivedge.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No tome Erivedge si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante el tratamiento o durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento.

Revisión octubre 2021: FINAL.

4

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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

Lactancia

No debe amamantar 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 la capacidad de la mujer para tener niños. 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 tomen Erivedge

Antes de comenzar el tratamiento, consulte a su médico si puede quedarse embarazada. Incluso si ha dejado de tener la menstruación, es importante consultar a 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 un método de barrera (por favor, mire los ejemplos más abajo).
- 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.

Revisión octubre 2021: FINAL.

5

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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

Use un método altamente eficaz, como:

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

Debe usar también un método de barrera, como:

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

Su médico se asegurará de realizarle una prueba de embarazo:

- Dentro de un máximo de 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 después de su última dosis de 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 tomen 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 este medicamento.

Revisión octubre 2021: FINAL.

6

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Conducción y uso de máquinas

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

Erivedge contiene lactosa y sodio

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

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. CÓMO TOMAR ERIVEDGE

Siga exactamente las instrucciones de administración de Erivedge indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo con su médico o farmacéutico.

Toma de este medicamento

La dosis recomendada es una cápsula al 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 comida.

Si toma más Erivedge del que debe

Si toma más Erivedge del que debe, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Erivedge

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

7

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

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 cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

Erivedge puede provocar graves defectos congénitos. También puede conducir a la muerte de su bebé antes de nacer o poco después de nacer. No debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento (*consulte la Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Erivedge, No tome Erivedge si y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Otras reacciones adversas se presentan ordenadas por gravedad y frecuencia

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

- Pérdida de la menstruación en mujeres en edad fértil.
- Pérdida de apetito y pérdida de peso.
- Sensación de cansancio.
- Espasmos musculares.
- Diarrea.
- Pérdida de pelo (alopecia).
- Erupción.
- Un cambio en el sabor de las cosas o pérdida total del gusto.
- Estreñimiento.
- Vómitos o sensación de que quiere vomitar (náuseas).
- Malestar estomacal o indigestión.
- Dolor en articulaciones.
- Dolor (en general) o dolor en brazos, piernas.
- Picazón.

Revisión octubre 2021: FINAL.

8

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

Frecuencia no conocida

- Interrupción del crecimiento de los huesos (fusión prematura de la epífisis).
- Pubertad prematura (pubertad precoz).
- Lesión hepática.
- Reacciones graves en piel:
 - Máculas rojizas redondeadas o parches circulares en el tronco a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Las reacciones en la piel suelen ir precedidas de fiebre, y síntomas de tipo gripal (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
 - Sarpullido extendido, fiebre, y nódulos linfáticos inflamados (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).
 - Sarpullido rojizo escamoso extendido con bultos debajo de la piel y ampollas acompañadas de fiebre al inicio del tratamiento (pustulosis exantematosas aguda generalizada).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

5. CONSERVACIÓN DE ERIVEDGE

- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Las cápsulas duras deben conservarse a temperatura inferior a 30°C. Mantener el frasco herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.
- Cuando termine el tratamiento devuelva las cápsulas no usadas. Estas medidas evitarán un mal uso y ayudarán a proteger el medio ambiente. Pregunte a su médico o farmacéutico sobre dónde devolver el medicamento.

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).

Producto libre de gluten. Contiene lactosa.

Aspecto de Erivedge y contenido del envase

Las cápsulas duras tienen un cuerpo coloreado rosado opaco con la inscripción “150 mg” y una tapa gris con la inscripción “VISMO” en tinta comestible negra. Los envases son frascos con un cierre de rosca a prueba de niños que contienen 28 cápsulas duras. Cada envase contiene un frasco.

Fecha de última revisión: octubre 2021.

RI+EMA(II0046+R0050)+ANMAT (Nvo link RA)+CDS: 11.0C.



Revisión octubre 2021: FINAL.

10

MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

IF-2021-106354298-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105308161- ROCHE - inf pacientes - Certificado N57.646

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.30 13:14:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.30 13:14:21 -03:00