



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-8375-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 5 de Octubre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000518-22-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000518-22-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. 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 VISEEDGE y nombre/s genérico/s VISMODEGIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 02/08/2022 15:16:31, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 02/08/2022 15:16:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 02/08/2022 15:16:31 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 12/09/2023 13:18:07 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo

correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000518-22-4

nm

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.10.05 16:43:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

### VISEEDGE

### VISMODEGIB 150mg

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

### FÓRMULA

Cada cápsula dura de **Visedge** contiene: 150 mg de Vismodegib.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, lauril sulfato de sodio, talco, estearato de magnesio, colorante amarillo de quinolina (CI 47005), colorante rojo carmoisina (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090), colorante dióxido de titanio (CI 77891) y gelatina.

Este medicamento contiene lactosa.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

### CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

### PRESENTACIÓN

**Visedge** se presenta en envase conteniendo 28 cápsulas duras.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Laura A. B. Hernandez - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | [elea.com](http://elea.com)

Elaborado en .....

Lote:

Vencimiento:



RABINOVITZ Gabriela Fernanda  
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## Proyecto de información para el paciente

### VISEdge

### VISMODEGIB 150mg

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

**Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.**

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Visedge** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Visedge**?
3. ¿Cómo tomar **Visedge**?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar **Visedge**?
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. ¿Qué es **Visedge** y para qué se utiliza?

Visedge es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo Vismodegib.

¿Para qué se utiliza?

Visedge se utiliza para tratar a pacientes 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 el tratamiento con cirugía o radiación es inapropiado.

### ¿Cómo funciona **Visedge**?

El carcinoma de células basales se desarrolla cuando el DNA 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 convertir estas células dañadas en cancerosas que comienzan a crecer y dividirse. **Visedge** es un medicamento para el tratamiento del cáncer que actúa controlando una de las proteínas claves involucrada en el carcinoma de células basales. De este modo, puede disminuir o detener el crecimiento de las células cancerosas, o puede destruirlas. Como resultado, su cáncer de piel puede reducirse

## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Visedge**?

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

Lea cuidadosamente y siga los consejos de la Información al Paciente

### **No debe consumir Visedge si:**

- es alérgico a Vismodegib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en el punto 6*).
- está embarazada, si cree que puede estarlo, o está planeando quedar embarazada durante el tratamiento o durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento. Esto es porque **Visedge** puede dañar o provocar la muerte del feto.
- está amamantando o planea hacerlo durante el tratamiento o durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de este medicamento, ya que se desconoce si **Visedge** pasa a la leche materna y si puede provocar daño a su bebé.

- puede quedar embarazada y no puede o no quiere seguir las medidas necesarias de prevención de embarazo mencionadas en el *Programa de Prevención de Embarazo de Visedge*.
- está tomando la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas usado para la.

En las secciones puede encontrar más información sobre estos temas.

No tome este medicamento si le sucede algo de lo mencionado anteriormente. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar **Visedge**.

### **Advertencias y precauciones**

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Visedge 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.
- Se han notificado reacciones graves en la piel asociadas al tratamiento con Vismodegib. Si notara alguno de los síntomas descritos en el punto 4. *Posibles efectos adversos*, deje de tomar **Visedge** y acuda a su médico inmediatamente.
- Su médico revisará su piel regularmente por un tipo de cáncer llamado “carcinoma de células escamosas” (CEE). No se sabe si el CCE está relacionado con el tratamiento de **Visedge**. 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 otra persona. Debe eliminar las cápsulas no utilizadas al final de su tratamiento. Pregunte a su médico o farmacéutico como hacerlo.

#### *Niños y adolescentes*

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

En estudios en animales con este medicamento se vieron problemas con el crecimiento de los dientes y de los huesos.

#### *Uso con otros medicamentos*

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 sin receta, vitaminas y plantas medicinales.

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

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

- ketoconazol (excepto shampoo), fluconazol, itraconazol, miconazol, posaconazol, voriconazol, para infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina, rifampicina, eritromicina, azitromicina para infecciones bacterianas.
- carbamazepina, fenitoína, usado para la epilepsia.
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, boceprevir, para infecciones virales.
- ezetimiba y estatinas, tales como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, usados para el colesterol alto
- bosentán, glibenclamida, repaglinida, valsartán.
- topotecán, para ciertos tipos de cáncer.
- sulfasalazina, 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 **Visedge**.

#### *Embarazo, lactancia y fertilidad*

##### Embarazo

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



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

**Visedge** 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 Visedge*), especialmente sobre los efectos de **Visedge** en los bebés que aún no han nacido.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

**Visedge** puede afectar a la capacidad de la mujer para quedar embarazada. Algunas mujeres que han tomado **Visedge** han dejado de tener la menstruación. Si esto le ocurre, se desconoce si volverá a tener la menstruación. Consulte con su médico en el caso de querer tener hijos en el futuro.

#### *Métodos anticonceptivos para mujeres y hombres*

#### Para mujeres que tomen **Visedge**

Antes de comenzar el tratamiento, consulte a su médico si puede quedar embarazada. Incluso si ha dejado de tener la menstruación, es importante consultar a su médico si existe algún riesgo de quedar embarazada.

Si usted es considerada una mujer en edad fértil:

- debe tomar precauciones para no quedar embarazada mientras toma **Visedge**.
- use 2 métodos anticonceptivos, un método altamente eficaz y un método de barrera (mire los ejemplos más adelante).

- necesita continuar con las medidas anticonceptivas durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis porque **Visedge** puede permanecer en su cuerpo hasta 24 meses después de la administración de la última dosis.

#### Métodos anticonceptivos recomendados

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

Use un método altamente eficaz, como:

- anticonceptivos hormonales combinados.
- implante subcutáneo hormonal.
- parche hormonal.
- anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino con liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona de depósito).
- inyección anticonceptiva.
- dispositivo intrauterino (DIU).
- esterilización quirúrgica.

Debe usar también un método de barrera, como:

- preservativo (preferiblemente con espermicida).
- diafragma (preferiblemente con espermicida).

Su médico 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 después de su última dosis de medicamento si:

- piensa, por cualquier motivo, que ha fallado su método anticonceptivo.
- ha dejado de tener menstruar.
- deja de usar métodos de anticoncepción.
- necesita cambiar el método de anticoncepción.

#### Para hombres que tomen **Visedge**

**Visedge** 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.

#### *Conducción y uso de máquinas*

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

### **3. ¿Cómo tomar Visedge?**

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

#### **Como debo tomar este medicamento**

La dosis recomendada es una cápsula de **Visedge** 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 misma.
- Visedge puede tomarse con o sin comida.

#### **Si olvidó tomar Visedge**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Visedge**

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultar antes 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.

### **Si toma más Visedge del que debe**

Si toma más Visedge del que debe, consulte a su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

**Visedge** puede provocar graves defectos congénitos. También puede provocar la pérdida del embarazo o la muerte del recién nacido. No debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento (*ver punto 2 “No tome Visedge” y “Embarazo”, “Lactancia y “Fertilidad”*).

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 de apetito y pérdida de peso.
- sensación de cansancio.
- espasmo muscular.
- diarrea.
- pérdida de pelo (alopecia).
- erupción en la piel.
- cambio en el sabor de alimentos y/bebidas o pérdida total del gusto.
- estreñimiento.
- vómitos o náuseas.

- malestar estomacal o indigestión.
- dolor en articulaciones.
- dolor (en general) o dolor en brazos, piernas.
- picazón.

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

- dolor en el pecho, espalda o costado.
- falta de energía o debilidad (astenia).
- pérdida de agua del cuerpo (deshidratación).
- dolor muscular, en tendones, 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 griposo (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 exantematosa aguda generalizada).

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse con el departamento de farmacovigilancia de laboratorio Elea, comunicándose al 0800-333-3532.

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. ¿Cómo debo conservar Visedge?

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Presentación:

Visedge se presenta en envase conteniendo 28 cápsulas duras

### Composición de Visedge:

El principio activo es Vismodegib.

Cada cápsula dura de **Visedge** contiene: 150 mg de Vismodegib.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, lauril sulfato de sodio, talco, estearato de magnesio, colorante amarillo de quinolina (CI 47005), colorante rojo carmoisina (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090), colorante dióxido de titanio (CI 77891) y gelatina.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Presentaciones de Visedge

Visedge se presenta en envase conteniendo 28 cápsulas duras.

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

Este medicamento ha sido prescripto para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

**“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien 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”.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en ,,,,

Fecha de última revisión:



RABINOVITZ Gabriela Fernanda  
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Página 11 de 11

**PROSPECTO  
VISEDGE  
VISMODEGIB 150mg**

Cápsulas Duras

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

## **FÓRMULA**

Cada cápsula dura de **Visedge** contiene: 150 mg de Vismodegib.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, lauril sulfato de sodio, talco, estearato de magnesio, colorante amarillo de quinolina (CI 47005), colorante rojo carmoisina (CI 14720), colorante azul brillante (CI 42090), colorante dióxido de titanio (CI 77891) y gelatina.

Este medicamento contiene lactosa.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico.

## **INDICACIONES**

**Visedge** 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.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Código ATC: L01XJ01

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos.

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### *Mecanismo de acción*

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### *Absorción*



**Visedge** es un compuesto altamente permeable con baja solubilidad acuosa (Sistema de Distribución Biofarmacéutica clase 2). La biodisponibilidad absoluta de la media de dosis única (CV %) de Vismodegib 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 única dosis de 270 mg y 540 mg de Vismodegib. Bajo condiciones clínicamente relevantes (estado estacionario), la farmacocinética de Vismodegib no se ve afectada por la comida. Por lo tanto, **Visedge** se puede administrar con o sin alimentos.

#### *Distribución*

El volumen de distribución de Vismodegib es bajo, oscilando desde 16,4 a 26,6 litros. La unión *in vitro* de Vismodegib a las proteínas plasmáticas humanas es elevada (97%) en concentraciones clínicamente relevantes. Vismodegib se une a la albúmina sérica humana y a la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. La unión *in vitro* a  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida es saturable en concentraciones clínicamente relevantes. La unión *ex vivo* a proteínas plasmáticas en seres humanos es > 99%. Las concentraciones de Vismodegib se correlacionan estrechamente con los niveles de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, mostrando fluctuaciones paralelas en el tiempo de  $\alpha$ -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 (incluidos los metabolitos asociados). Las rutas metabólicas de Vismodegib en humanos incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión poco común del anillo de piridina. CYP2C9 parece contribuir en parte al metabolismo de Vismodegib *in vivo*.

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

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

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

### **Farmacocinética en grupos específicos de pacientes**

#### *Población pediátrica*

No hay datos farmacocinéticos suficientes en población pediátrica.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### Pacientes según su 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.

#### Pacientes según su etnia

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.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**Visedge** solamente debe prescribirse por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de piel, específicamente carcinoma basocelular

### **Posología**

La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg una vez al 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.

### **Duración del tratamiento**

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

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

## Poblaciones especiales

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Vismodegib en niños y adolescentes menores de 18 años. Se ha reportado fusión prematura de la epífisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Vismodegib (véanse Precauciones y advertencias, Reacciones adversas). No se dispone de otros datos.

Por razones de seguridad **Visedge** no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis de **Visedge** en pacientes de 65 años o más. De un total de 138 pacientes en 4 ensayos clínicos de Vismodegib en carcinoma de células basales avanzado, aproximadamente el 40% era  $\geq 65$  años, y no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre éstos y los pacientes más jóvenes.

### *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.

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. La definición del grado de insuficiencia hepática se basa en el criterio del National Cancer Institute [NCI]- Organ Dysfunction Working Group [ODWG]:

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

## Forma de administración

**Visedge** se administra por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos. Las cápsulas no deben abrirse, para evitar la exposición involuntaria de los pacientes y profesionales sanitarios.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres que están embarazadas o en período de lactancia.
- Mujeres que están embarazadas o en período de lactancia.
- La administración concomitante con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### **Muerte embrifetal o graves defectos congénitos**

Vismodegib puede provocar muerte embrifetal 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 como Vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves

malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y en las extremidades. **Visedge** no debe usarse durante el embarazo.

#### *Criterios para la mujer sin potencial reproductivo*

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

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

#### *Asesoramiento*

##### Para la mujer en edad fértil

**Visedge** está contraindicado en la mujer en edad fértil que no cumpla con el Programa de Prevención de Embarazo de **Visedge**

Una mujer en edad fértil debe entender que:

- **Visedge** expone a un riesgo teratogénico al feto.
- No debe tomar **Visedge** si está embarazada o planea quedar embarazada.
- Debe haber tenido un test de embarazo negativo, realizado por un profesional sanitario dentro de los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento con **Visedge**.
- Debe tener un test de embarazo negativo todos los meses durante el tratamiento, incluso si ha estado amenorreica.
- No debe quedar embarazada mientras toma **Visedge** ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.
- Debe ser capaz de cumplir medidas anticonceptivas eficaces.
- Mientras esté tomando **Visedge**, debe utilizar 2 métodos anticonceptivos recomendados (ver la sección “Métodos anticonceptivos” más abajo), 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 cualquier situación de las siguientes:
  - Si se queda embarazada o piensa que por cualquier razón pudiese estar embarazada.
  - Si tiene alguna falta en su periodo 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 **Visedge** 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:

- **Visedge** expone a un riesgo teratogénico al feto si se mantienen relaciones sexuales sin protección con una mujer embarazada.
- Debe utilizar siempre anticonceptivos recomendados (ver la sección “Métodos anticonceptivos” más abajo).
- Debe consultar a su médico si su pareja se queda embarazada mientras esté tomando **Visedge** 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 y reconocen todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de **Visedge**.

#### *Métodos anticonceptivos*

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Hombres

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

##### Test de embarazo

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

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

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

### **Efectos en el desarrollo post-natal**

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

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

### **Donación de sangre**

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

### **Interacciones**

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP (p.ej. rifampicina, excluir el riesgo de una disminución de las concentraciones plasmáticas y una disminución en la eficacia de Vismodegib).

### **Reacciones adversas cutáneas graves**

Durante el uso post-comercialización 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 (ver lado cualquiera de estas reacciones con el uso de Vismodegib, no se debe reinstaurar el tratamiento con Vismodegib en ningún momento.

### **Carcinoma de células escamosas cutáneas (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 Vismodegib. No se ha determinado si el CCEcu está relacionado con el tratamiento con Vismodegib. Por lo tanto, se debe monitorear a todos los pacientes de manera rutinaria mientras estén tomando **Visedge**, 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 producto no utilizado al final del tratamiento de acuerdo con la normativa local.

### **Excipientes**

Las cápsulas de **Visedge** contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, hipolactasia primaria o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

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

#### *Mujeres en edad fértil*

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

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

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

#### *En caso de embarazo o amenorrea*

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

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

### Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

#### *Mujeres en edad fértil*

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

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

#### *Hombres*

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

#### *Métodos anticonceptivos recomendados altamente eficaces*

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

#### *Métodos de barrera recomendados*

- Preservativo masculino (preferentemente con espermicida).
- Diafragma

#### *Embarazo*

Vismodegib 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 son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías creofaciales, defectos de la línea media y en las extremidades. En caso de que una mujer tratada con Vismodegib quede embarazada, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

#### *Lactancia*

Debido al potencial de Vismodegib de provocar defectos graves en el desarrollo, las mujeres deben evitar la lactancia durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

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

#### *Fertilidad*

La fertilidad humana puede verse comprometida por el tratamiento con Vismodegib. Se desconoce si la disfunción de la fertilidad es reversible. Además, en ensayos clínicos se ha observado amenorrea en mujeres en edad fértil. Deben valorarse las estrategias para mantener la capacidad reproductiva en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Vismodegib.

No se prevee que haya disfunción de la fertilidad en varones.

### **Interacciones**

#### *Efectos de otros medicamentos sobre Vismodegib*

#### Fármacos que afectan el pH gástrico

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

#### Fármacos que inhiben los sistemas de transporte de la droga



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

#### Medicamentos que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras de fármacos

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

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

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

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

#### *Efectos de Vismodegib sobre otros fármacos*

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

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

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

Itraconazol (un fuerte inhibidor del CYP3A4) a 200 mg diarios no influyó en el ABC<sub>0</sub>-24h tras 7 días de tratamiento concomitante en voluntarios sanos.

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

#### *Anticonceptivos esteroideos*

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

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

#### *Efectos en enzimas específicas y transportadores*

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

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) 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%), 22 náuseas (34,8%) y diarrea (33,3%).

### **Resumen de reacciones adversas**

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

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ); 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

La seguridad de Vismodegib se evaluó en ensayos clínicos con 138 pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa), incluyendo tanto CCB metastásico (CCBm) como CCB localmente avanzado (CCBl). En cuatro ensayos clínicos abiertos de fases I y II los pacientes fueron tratados con al menos una dosis de Vismodegib en monoterapia con dosis  $\geq 150$  mg.

En los ensayos clínicos las dosis  $> 150$  mg no dieron como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas, los pacientes con dosis  $> 150$  mg se incluyeron en los análisis. Además, la seguridad se evaluó en un estudio post autorización que incluyó 1.215 pacientes

con CCBA evaluables para la seguridad y tratados con 150 mg. En general, el perfil de seguridad observado fue similar en CCBm y CCBlA como se describe a continuación.

**Tabla 2. RAMs observadas en pacientes tratados con Vismodegib en ensayos clínicos**

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencias		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, ageusia	Hipogeusia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia	Dolor abdominal superior, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de enzimas hepáticas**	Lesión hepática inducida por medicamento*****
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, prurito, erupción	Madarosis, crecimiento anormal del pelo	Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica / Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y Síntomas sistémicos y Pustulosis exantematosa aguda generalizada*****
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, artralgia, dolor en extremidades	Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en flanco, dolor musculoesquelético	Fusión prematura de la epífisis***
Trastornos endócrinos			Pubertad precoz****
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea*		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Disminución de peso, fatiga, dolor	Astenia	
Investigaciones complementarias		Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre***	

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

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

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

\*\*\* Se observó en pacientes de un estudio post-autorización con 1.215 pacientes evaluables para la seguridad.

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

\*\*\*\*\* Se han notificado casos de lesión hepática inducida por medicamento en pacientes durante el uso post-marketing.

\*\*\*\*\* Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (incluyendo síndrome de StevensJohnson/Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos y pustulosis exantematosas aguda generalizada) en pacientes durante el uso post-comercialización.

## Anormalidades de laboratorio

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

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@elea.com](mailto:farmacovigilancia@elea.com) o telefónicamente al 0800-333-3532.

## SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

## PRESENTACIONES

Visedge se presenta en envase conteniendo 28 cápsulas duras

## CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Mantener herméticamente cerrado para protegerlo de la humedad.

## INFORMACION ADICIONAL

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Elaborado en ....

Fecha de última revisión:



RABINOVITZ Gabriela Fernanda  
CUIL 23249943754



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

10 de octubre de 2023

**DISPOSICIÓN N° 8375**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59962**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000518-22-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

VISMODEGIB 150 mg - CAPSULA DURA

675039



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 10 DE OCTUBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 8375**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59962**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6465

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: VISEEDGE

Nombre Genérico (IFA/s): VISMODEGIB

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

VISMODEGIB 150 mg
-------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

POVIDONA 10,5 mg POLVO
LAURIL SULFATO DE SODIO 7 mg POLVO
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,0013 mg CAPSULA DURA
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (CI 47005) 0,0007 mg CAPSULA DURA
COLORANTE ROJO CARMOISINA (CI 14720) 0,0019 mg CAPSULA DURA
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 17,5 mg POLVO
GELATINA 96,3312 mg CAPSULA DURA
LACTOSA MONOHIDRATO 72,45 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,75 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA 87,3 mg POLVO
TALCO 3,5 mg POLVO
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,6649 mg CAPSULA DURA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP CON CIERRE DE SEGURO PARA NIÑOS Y DESECANTE DE SILICA

Contenido por envase primario: 28 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENTIENDO 1 FRASCO CON 28 CAPSULAS DURAS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

MANTENER HERMÉTICAMENTE CERRADO PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XJ01

Acción terapéutica: Agente antineoplásico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Visedge 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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA SA	2022-9084-APN-ANMAT#MS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000518-22-4



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA