

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ERIVEDGE® 150 mg (Vismodegib)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Cápsula
<b>Fortaleza:</b>	Vismodegib
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 frasco de PEAD con 28 cápsulas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	F.HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
<b>Fabricante (es) del product, ciudad (es), país (es):</b>	1. PANTHEON INC., Mississauga, Canadá. Producto terminado 2. F.HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza. Acondicionador primario y secundario
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-15-084-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	11 de junio de 2005
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula contiene:	
Vismodegib	150,0 mg
Lactosa monohidratada	71,5 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

**Indicaciones terapéuticas:**

Erivedge está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.

Mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fertilidad, embarazo y lactancia).

Mujeres en edad fértil que no cumplen el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fertilidad, embarazo y lactancia).

La administración concomitante de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

**Precauciones:**

Ver advertencias especiales y precauciones de uso.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Muerte embrifetal o graves defectos congénitos

Erivedge puede provocar muerte embrifetal o graves defectos congénitos cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección Fertilidad). Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la ruta Hedgehog (ver sección 5.1), como vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y defectos en las extremidades (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Erivedge no debe usarse durante el embarazo. (ver sección Contraindicaciones)

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 agenesis 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 (ver la sección "Métodos anticonceptivos" más abajo y la sección Embarazo y Lactancia), a menos que se comprometa a no tener relaciones sexuales durante el tratamiento (abstinencia),

Debe informar a su médico si durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis ocurre 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 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 (ver la sección "Métodos anticonceptivos" más abajo y la sección Fertilidad, embarazo y lactancia),

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

Para los profesionales sanitarios

Los profesionales sanitarios deben asegurarse que los pacientes entienden 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 (ver sección 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 (ver sección 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 post-natal

Se notificó fusión prematura de la epífisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge. Debido a la larga semivida 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 (ver sección Datos no clínicos sobre seguridad).

### Donación de sangre

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

### Donación de semen

Los pacientes 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 (p.e. 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 (ver también sección Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el uso post-comercialización se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson /Necrolisis epidérmica tóxica (SJS/NET), síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), los cuales pueden ser amenazantes para la vida (ver Sección Efectos indeseables). 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 monohidrato. 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 indeseables:**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes (RAM) 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 1 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 ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ )

Muy raras ( $< 1/10000$ )

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Se ha evaluado la seguridad de Erivedge en estudios 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 fase 1 y 2, los pacientes fueron tratados con al menos una dosis de Erivedge en monoterapia a dosis  $\geq 150$  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 post-comercialización que incluyó 1215 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 1. RAMs observadas en pacientes tratados con Erivedge**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos endocrinos</b>			pubertad precoz****
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	disminución del apetito	deshidratación	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	disgeusia Ageusia	hipogeusia	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	náusea diarrea estreñimiento vómitos dispepsia	dolor abdominal superior dolor abdominal	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		aumento de enzimas hepáticas**	lesión hepática inducida por fármacos*****
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	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) *****
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	espasmos musculares artralgia dolor en extremidades	dolor de espalda dolor torácico musculoesquelético mialgia dolor en flanco dolor musculoesquelético aumento de creatina fosfoquinasa sanguínea***	fusión prematura de la epífisis****
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	amenorrea *		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	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 v 3.0 del Instituto Nacional del Cáncer, excepto donde se indique.

\*De los 138 pacientes con CCB avanzado, 10 eran mujeres en edad fértil. Entre estas mujeres, se observó amenorrea en 3 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 post-comercialización con 1215 pacientes evaluables para la seguridad.

\*\*\*\* Se han notificado casos individuales de pacientes con meduloblastoma durante el uso post-comercialización (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso).

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

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

### Posología y modo 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.

#### 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 de tratamiento varía para cada paciente.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad (ver sección 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  $\geq 65$  años y no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes 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 un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Ver sección Propiedades farmacocinéticas). La definición del grado de insuficiencia hepática se basa en el criterio del Dysfunction Working Group del National Cancer Institute Organ (NCI-ODWG) (ver sección Propiedades farmacocinéticas):

Leve: bilirrubina total (BT)  $\leq$  límite superior de la normalidad (ULN), aspartato aminotransferasa (AST)  $>$  ULN o ULN  $<$  BT  $\leq 1,5$  x ULN, cualquier AST

Moderada:  $1,5$  x ULN  $<$  BT  $<$   $3$  x ULN, cualquier AST

Grave:  $3$  x ULN  $<$  BT  $<$   $10$  x ULN, cualquier AST

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Erivedge en niños y adolescentes menores de 18 años.

Por razones de seguridad (ver secciones Advertencias especiales y Datos no clínicos sobre seguridad), este medicamento no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Forma de administración

Erivedge se administra por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Las cápsulas no deben abrirse, para evitar la exposición involuntaria a los pacientes y profesionales sanitarios.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Efectos de medicamentos administrados de forma concomitante con vismodegib

No se esperan interacciones farmacocinéticas (PK) clínicamente significativas entre vismodegib y agentes que aumenten 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 AUC 0-24h 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 (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias especiales y precauciones de uso).

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, e.j. bosentán, ezetimiba, glibenclamida, repaglinida, valsartán y estatinas. En particular, se debe realizar con precaución la administración de vismodegib en combinación con cualquier estatina.

### **Fertilidad, Embarazo y lactancia:**

#### Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo de muerte embriofetal o graves defectos congénitos provocados por vismodegib, las mujeres que tomen Erivedge no deben estar embarazadas, ni quedarse embarazadas durante el tratamiento, ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias especiales y precauciones de uso).

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 periodo menstrual

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

Se asume que una falta persistente del periodo 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).

Embarazo

Erivedge puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la ruta Hedgehog, como vismodegib (ver sección 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 (ver sección Datos no clínicos sobre seguridad). En caso de que una mujer tratada con Erivedge se quede embarazada, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Lactancia

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

Fertilidad

La fertilidad femenina humana puede verse comprometida por el tratamiento con Erivedge (ver sección 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 (ver sección Efectos indeseables). 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 (ver sección Datos no clínicos sobre seguridad)

Uso en pediatría:

No hay datos farmacocinéticos suficientes en población pediátrica.

Uso en geriatría:

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 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 (BSA-indexada CICr 50 a 80 mL/min, n = 58) y moderada (BSA-indexada CICr 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 (ver sección Pautas posológicas especiales). Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

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 (criterios NCI-ODW, n = 3) fue equiparable al de los sujetos con función hepática normal (n = 9) (ver sección Pautas posológicas especiales).

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

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

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

### **Sobredosis:**

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

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XJ01

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos,.

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 de oncogen asociados a glioma (GLI) y la inducción de los genes diana Hedgehog. Muchos de estos genes están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Vismodegib se une e inhibe la proteína SMO por lo que bloquea la señal de transducción Hedgehog.

Eficacia clínica y seguridad

El ensayo pivotal ERIVANCE BCC (SHH4476g) fue un estudio de dos cohortes, internacional, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento. El CCB metastásico se define como CCB que se ha extendido a través de la piel a otras partes del organismo, incluyendo los nódulos linfáticos, pulmones, huesos y/o órganos internos. Los pacientes con CCBla 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 substancial 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 en el 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 tratamientos sistémicos (30%). Para la cohorte de CCBlA (n = 63), el 94% de los pacientes tuvieron un tratamiento previo incluyendo cirugía (89%), radioterapia (27%) y tratamientos sistémicos/tópicos (11%). La mediana de duración del tratamiento fue de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8 meses).

La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) como se recoge en la Tabla 2. 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 2.

**Tabla 2. 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\*.<sup>†</sup>**

	Evaluados por el CRI		Evaluados por el investigador	
	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)	CCBm (n = 33)	CCBla** (n = 63)
Respondedores	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
IC del 95% para respuesta global	(19,2%, 51,8%)	(35,5%, 60,6%)	(30,8%, 66,2%)	(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)	7,6	9,5	14,8	26,2
(IC del 95 %)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Supervivencia Libre de Progresión mediana (meses)	9,5	9,5	9,3	12,9
(IC del 95 %)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
SG mediana, (meses)			33,4	NE
(IC del 95 %)			(18,1; NE)	(NE; NE)
Tasa de supervivencia a 1 año			78,7%	93,2%
(IC del 95 %)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

NE = no estimable

\* Población de pacientes evaluables para eficacia se define como todos los pacientes reclutados 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.

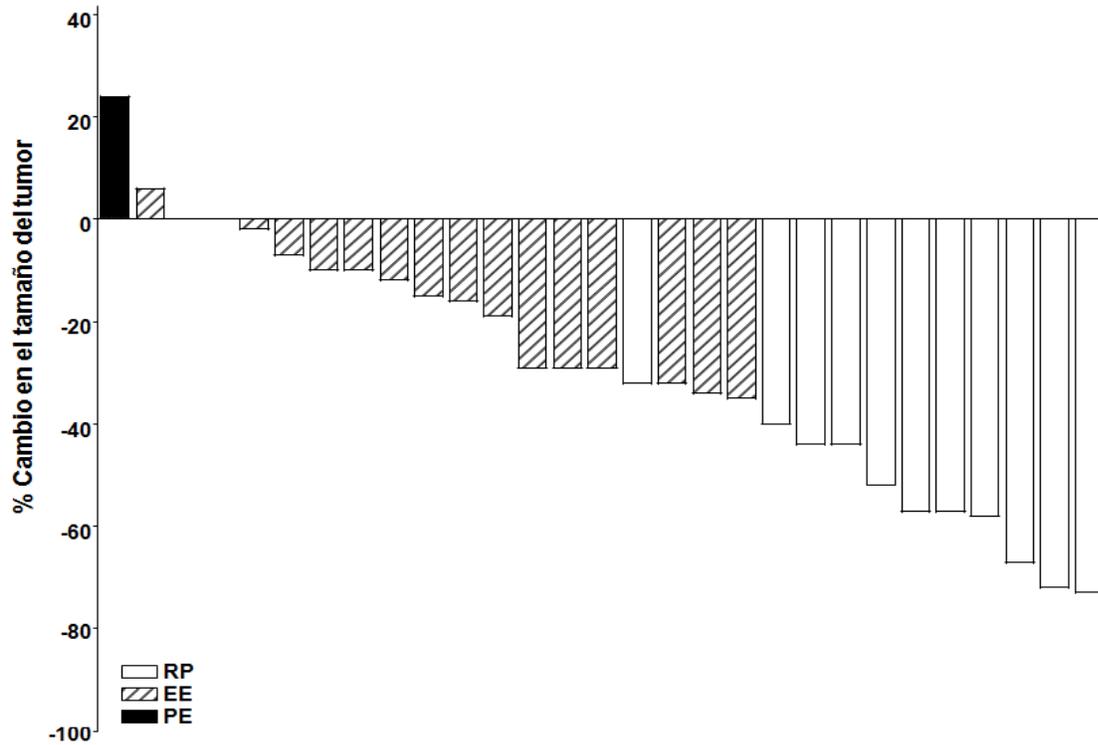
‡ La progresión en la cohorte de CCBla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: (1) aumento  $\geq 20\%$  en la suma de la dimensión más larga (SDL) desde el punto más bajo en las lesiones diana (ya sea por radiografía o las dimensiones visibles externamente), (2) Nuevas úlceras de las lesiones diana persistentes sin evidencia 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

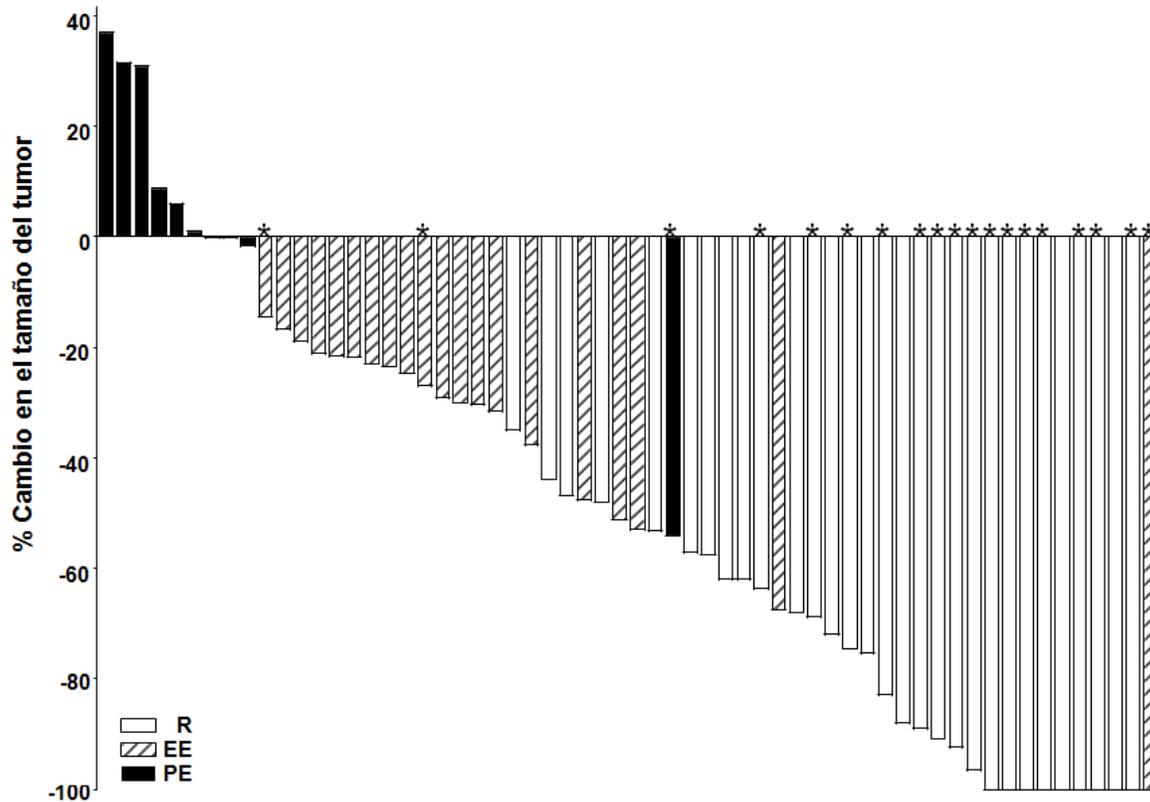
pacientes en ambas cohortes experimentaron una disminución del tumor, según fue evaluado por el Comité de Revisión Independiente.

**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. 3 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 pacientes 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 la 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 CCBa 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 CCBa 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 post-comercialización

Se llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico Fase II (MO25616) post-comercialización, abierto, no comparativo, en 1232 pacientes con CCB avanzado, de los cuales fueron evaluables para la eficacia y seguridad 1215 pacientes con CCBlA (n = 1119) 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 CCB metastásico 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 terapia sistémica (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) 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 95%: 20,4; 26,7) en la cohorte CCBlA y de 13,9 meses (IC 95% : 9,2; NE) 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.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Absorción

Erivedge 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 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 única dosis de 270 mg y 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.

#### Distribución

El volumen de distribución de vismodegib es bajo, oscila entre 16,4 y 26,6 L. 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  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. In vitro la unión de la  $\alpha$ -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  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, mostrando fluctuaciones paralelas con el tiempo de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y vismodegib total y consecuentemente bajos niveles de vismodegib no unido.

#### Biotransformación

Vismodegib se elimina lentamente 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 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 una administración continua de una dosis diaria, la farmacocinética de vismodegib comienza a ser no lineal debido a una absorción saturable y a una unión saturable a proteínas. Después de una dosis única, vismodegib tiene una semivida terminal de aproximadamente 12 días.

La semivida aparente de vismodegib en estado estacionario se estima que sea de 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

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

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

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 31 de agosto de 2022.