

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ERIVEDGE ® 150 mg (Vismodegib)
Forma farmacéutica:	Cápsula
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 28 cápsulas.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante, país:	1. PATHEON INC., Mississauga, Canadá. Producto terminado. 2. F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza. Acondicionador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-15-084-L01
Fecha de Inscripción:	11 de junio de 2015
Composición:	
Cada cápsula contiene:	
Vismodegib	150,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Erivedge está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular (CBC) avanzado en los que la cirugía o radioterapia no son adecuadas.

Contraindicaciones:

Erivedge está contraindicado en:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia (ver secciones Embarazo y Lactancia).

Mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 24 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados (ver Advertencias y precauciones generales y Uso en poblaciones especiales, Lactancia).

Mujeres en edad fértil que no cumplen el Programa de Prevención de Embarazo de Erivedge (ver sección Embarazo).

La administración concomitante de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones:

Muerte embriofetal o defectos congénitos graves (ver Uso en poblaciones especiales y Datos no clínicos sobre seguridad)

Erivedge puede causar muerte embriofetal o defectos congénitos graves cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que los inhibidores de la vía hedgehog, como Erivedge, son embriotóxicos o teratógenos en múltiples especies animales, y pueden causar graves defectos de la línea media, adactilia y otras malformaciones irreversibles en el embrión o el feto. Erivedge no debe usarse durante el embarazo, salvo en casos graves potencialmente mortales en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto.

Embarazo (ver Uso en poblaciones especiales)

Pacientes de sexo femenino

Las mujeres embarazadas no deben tomar Erivedge, dado el riesgo de muerte embriofetal o de defectos congénitos graves causados por Erivedge, salvo en casos graves potencialmente mortales, en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto.

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluir la administración. Se aconsejará a cada paciente acerca de los métodos anticonceptivos disponibles. Se considera que los siguientes métodos de anticoncepción primaria son aceptables, siempre que resulten apropiados desde el punto de vista médico: anticonceptivos hormonales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA)), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Los siguientes son métodos aceptables de anticoncepción secundaria (métodos de barrera): cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Se realizará una prueba de embarazo en el consultorio o en laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Erivedge y mensualmente durante el tratamiento.

Si la paciente queda embarazada, debe notificárselo inmediatamente al médico que la atiende para que éste evalúe la situación y asesore a la paciente convenientemente.

Pacientes de sexo masculino

Vismodegib se encuentra presente en el semen. Para evitar la posible exposición embriofetal durante el embarazo, los pacientes varones, cuando mantengan relaciones sexuales, deben usar preservativos con espermicida (cuando sea posible) mientras sigan el tratamiento con Erivedge y hasta 2 meses después de recibir la última dosis, incluso aunque se hayan sometido a una vasectomía.

Los pacientes varones no deben donar semen mientras reciban tratamiento con Erivedge y hasta 2 meses después de recibir la dosis final.

Efectos sobre el desarrollo posnatal (ver Contraindicaciones, Uso en poblaciones especiales, Reacciones adversas y Datos no clínicos sobre seguridad).

Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis (FPE) y de pubertad precoz en pacientes expuestos a Erivedge. En algunos casos de FPE, esta fusión progresó después de suspender la administración del fármaco. En ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.

Mujeres lactantes (ver Contraindicaciones y se sabe en qué medida pasa el vismodegib a la leche materna. Dado que puede causar graves defectos del desarrollo, está contraindicada la lactancia en las mujeres que estén bajo tratamiento con vismodegib o que lo hayan tomado en los 24 últimos meses.

Donación de sangre

Los pacientes no deben donar sangre o productos sanguíneos mientras sigan el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de Erivedge.

Carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEcu)

Los pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa) presentan mayor riesgo de desarrollar CCEcu. Se han notificado casos de CCEcu en pacientes con CCB avanzado tratados con Erivedge. No se ha determinado si el CCEcu está relacionado con el tratamiento con Erivedge. Por lo tanto, se debe monitorizar a todos los pacientes de manera rutinaria mientras estén tomando Erivedge, y el CCEcu debe tratarse de acuerdo al estándar de tratamiento.

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia del vismodegib en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad. Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis y de pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge (ver Advertencias y

precauciones, Reacciones Adversas y Datos no clínicos sobre seguridad).

Uso en geriatría

Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos de Erivedge y padecían un CBC avanzado, cerca del 40% eran ≥ 65 años; no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre esta población y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del vismodegib. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron que la insuficiencia renal repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en un estudio clínico específico, tras administrar dosis múltiples de vismodegib. Los resultados no evidenciaron que la insuficiencia hepática repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

La seguridad de Erivedge se ha evaluado en más de 2300 pacientes y voluntarios sanos en estudios clínicos. Los datos que se presentan a continuación corresponden a pacientes con carcinoma basocelular (CBC) avanzado que participaron en ensayos de fase I y de fase II sin enmascaramiento (abiertos) y en un estudio posterior a la aprobación y recibieron al menos una dosis de Erivedge en monoterapia de ≥ 150 mg. Las dosis > 150 mg no se tradujeron en mayores concentraciones plasmáticas en los ensayos clínicos; en el análisis se ha incluido a los pacientes tratados con dosis > 150 mg.

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. Las categorías de frecuencia correspondientes de cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas que afectaron a pacientes con CBC avanzado tratados con Erivedge en ensayos clínicos.

Término preferido del MedDRA	Todos los pacientes con CBC avanzado (n=138)			
	Todos los grados* (%)	Grado 3* (%)	Grado 4* (%)	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	48 (34,8%)	0	0	muy frecuente
Diarrea	46 (33,3%)	3 (2,2%)	0	muy frecuente
Estreñimiento	32 (23,2%)	0	0	muy frecuente
Vómitos	23 (16,7%)	0	0	muy frecuente
Dispepsia	15 (10,9%)	0	0	muy frecuente
Dolor abdominal	9 (6,5 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	8 (5,8 %)	0	0	frecuente

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Fatiga Astenia	65 (47,1%) 12 (8,7 %)	8 (5.8%) 3 (2,2 %)	1 (0,7%) 0	muy frecuente frecuente
Exploraciones complementarias Pérdida de peso Enzimas hepáticas elevadas** Creatina-cinasa en sangre elevada	69 (50,0%) 8 (5,8 %) 3 (2,2 %)	14 (10.1%) 2 (1,4 %) 0	0 0 2 (1,4 %)	muy frecuente frecuente frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hiporexia Deshidratación	41 (29,7%) 7 (5,1 %)	3 (2,2%) 2 (1,4 %)	0 0	muy frecuente frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Espasmos musculares Artralgias Dolor en las extremidades Dolor de espalda Dolor torácico musculoesquelético Mialgia Dolor de costado Dolor musculoesquelético	103 (74,6%) 23 (16,7%) 14 (10,1%) 13 (9,4 %) 11 (8,0 %) 10 (7,2 %) 5 (3,6 %) 5 (3,6 %)	7 (5.1%) 1 (0.7%) 1 (0.7%) 2 (1,4 %) 0 1 (0,7 %) 0 0	0 0 0 0 0 0 0 0	muy frecuente frecuente muy frecuente muy frecuente frecuente frecuente frecuente frecuente frecuente
Trastornos del sistema nervioso Disgeusia Ageusia Hipogeusia	81 (58,7%) 15 (10,9%) 12 (8,7 %)	0 0 0	0 0 0	muy frecuente muy frecuente frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de la mama Amenorrea***	3 (30,0 %)	2 (20,0 %)	0	muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia Prurito Erupción Madarosis Crecimiento anormal del pelo	91 (65,9%) 17 (12.3%) 14 (10.1%) 7 (5,1 %) 6 (4,3 %)	0 1 (0.7%) 0 0 0	0 0 0 0 0	muy frecuente frecuente muy frecuente frecuente muy frecuente frecuente

MedDRA = Diccionario médico para las actividades de registro.

* Versión 3.0 de los NCI-CTCAE (criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute referentes a los eventos adversos)

** El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye los siguientes términos preferidos preferentes de eventos adversos notificados: enzimas hepáticas elevadas, aspartato-aminotransferasa (AST) elevada, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ -glutamyl transferasa (GGT) elevada y bilirrubina elevada en sangre.

***De los 138 pacientes con CBC avanzado, 10 eran mujeres con posibilidad de quedar embarazadas; 3 de ellas (30 %) presentaron amenorrea.

En general, el perfil de seguridad observado fue constante tanto en los pacientes con CBC metastásico como en los pacientes con CBC localmente avanzado, tal como se ha descrito anteriormente.

Alteraciones analíticas

En los 138 pacientes con CBC avanzado, anomalías de grado 3 de los parámetros analíticos después del inicio de los estudios fueron infrecuentes (< 5%) y no se registró ninguna anomalía analítica de grado 4. Las anomalías analíticas ($n > 1$) que supusieron un cambio desde el valor inicial hasta una RA de grado 3 fueron la disminución de la concentración de sodio ($n=7$), el descenso de la concentración de potasio ($n=2$) y la elevación del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) ($n=3$).

Experiencia tras la comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Erivedge desde su aprobación (tabla 1a) a partir de las notificaciones de estudios iniciados por investigadores y de casos publicados en la literatura médica:

Tabla 1a: Reacciones adversas identificadas en la experiencia tras la comercialización

Término preferido de MedDRA	Categoría de frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Fusión prematura de las epífisis ¹	Desconocida
Trastornos endocrinos Pubertad precoz ²	Desconocida
Trastornos hepatobiliares Lesión hepática inducida por la medicación	Desconocida

¹Véanse los apartados Advertencias y precauciones, Uso en poblaciones especiales y Datos no clínicos sobre seguridad).

²Véanse los apartados Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones especiales.

Posología y modo de administración:

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento puede interrumpirse durante un periodo de hasta 8 semanas para facilitar el control de la tolerabilidad individual.

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna de las dosis previstas de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Erivedge en los pacientes de edad ≥ 65 años.

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Erivedge en niños y adolescentes (de < 18 años de edad) (ver Uso en poblaciones especiales).

Erivedge no debe utilizarse en pacientes pediátricos por razones de seguridad (ver secciones Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Especiales).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis e en pacientes con insuficiencia hepática (ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros fármacos en el vismodegib

Fármacos que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras

La eliminación del vismodegib se realiza por múltiples vías. El vismodegib se excreta principalmente como fármaco sin modificar. Múltiples enzimas del citocromo P450 (CYP450) producen varios metabolitos menores.

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los inhibidores del CYP450. Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el fluconazol (un inhibidor moderado del CYP2C9) o el itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en voluntarios sanos.

No es previsible que los inductores del CYP3A4 alteren la exposición sistémica al vismodegib, dado que las concentraciones plasmáticas del vismodegib en equilibrio observadas en pacientes participantes en ensayos clínicos que fueron tratados concomitantemente con inductores del CYP3A4 (por ejemplo: carbamazepina, modafinilo y fenobarbital) y en los tratados concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo: eritromicina y fluconazol) fueron similares.

Fármacos que inhiben los sistemas de transporte de fármacos

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los inhibidores de la glucoproteína P (P-gp). Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el itraconazol (un inhibidor de la P-gp) en voluntarios sanos.

Fármacos que afectan al pH gástrico

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los fármacos que elevan el pH. Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en voluntarios sanos.

Efectos del vismodegib en otros fármacos

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los sustratos del CYP450. Los resultados de un estudio de interacción fármaco-fármaco conducido en pacientes con cáncer no evidenciaron interacciones farmacocinéticas significativas entre el vismodegib y la rosiglitazona (un sustrato de

CYP2C8). Así pues, se puede descartar que el vismodegib inhiba a las enzimas del citocromo.

Los resultados de un estudio de interacciones farmacológicas realizado en pacientes con cáncer no evidenciaron interacciones farmacocinéticas significativas entre el vismodegib y los anticonceptivos orales etinilestradiol y noretindrona.

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Los datos in vitro indican que el vismodegib es un inhibidor del transportador BCRP. Sin embargo, las concentraciones in vitro a las que se produjo la inhibición son significativamente mayores que las concentraciones del vismodegib no unido que se observan en los pacientes.

In vitro, vismodegib es un inhibidor del OATP1B1. No se puede excluir que vismodegib podría aumentar la exposición a sustratos del OATP1B1, e.j. bosentan, ezetimibe, glibenclamida, repaglinida, valsartan y estatinas. En particular, se debe realizar con precaución la administración de vismodegib en combinación con cualquier estatina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

Erivedge puede afectar a la fecundidad (ver Datos no clínicos sobre seguridad - Trastornos de la fecundidad). En ensayos clínicos se han observado casos de amenorrea en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (ver Reacciones adversas, Ensayos clínicos). No se sabe si el trastorno de la fecundidad es reversible. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, antes de empezar el tratamiento con Erivedge es preciso explicar las estrategias de preservación de la fecundidad que existen.

Prueba de embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo en una consulta médica o en el laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Erivedge y luego una vez al mes durante el tratamiento (véase el apartado Advertencias y precauciones).

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluirlo (ver Advertencias y precauciones generales). Entre los métodos aceptables de anticoncepción primaria se encuentran los siguientes: anticonceptivos orales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot (DMPA), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Entre las formas aceptables de anticoncepción de barrera se encuentran las siguientes: cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Erivedge. Se ha demostrado que el vismodegib es embriotóxico y teratógeno en animales. Debido al papel fundamental de la vía hedgehog en la embriogénesis y a los conocidos efectos del vismodegib en el desarrollo prenatal y posnatal (ver Datos no clínicos sobre seguridad), se debe advertir a las mujeres en edad de procrear que eviten quedar embarazadas mientras toman Erivedge y hasta 24 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia

No se sabe si el vismodegib pasa a la leche materna humana. Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes, dado su potencial de causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados (ver Contraindicaciones).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han estudiado los efectos de Erivedge en la capacidad para conducir y usar máquinas.

Sobredosis:

Erivedge se ha administrado en dosis 3,6 veces superiores a la dosis diaria recomendada de 150 mg. No se observó ningún aumento de la concentración plasmática del fármaco ni de

los efectos tóxicos.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: L01XX43

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos

Electrofisiología cardíaca

Las dosis terapéuticas de Erivedge no tuvieron ningún efecto en el intervalo QTc. En un estudio del QTc aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego), controlado con placebo y un medicamento de referencia activo, con grupos paralelos, se administraron a sujetos sanos 150 mg de Erivedge cada 24 horas durante 7 días, placebo y una dosis oral única de moxifloxacino. Erivedge tampoco tuvo efectos importantes en otros parámetros ECG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración del QRS, morfología de la onda T o de la onda U).

Mecanismo de acción

El vismodegib es un inhibidor de baja masa molecular de la vía hedgehog, que se administra por vía oral. El vismodegib se une a la proteína transmembrana smoothed y la inhibe, impidiendo así la transmisión de señales hedgehog.

Estudios clínicos / Eficacia

Se realizó un estudio fundamental internacional (SHH4476g), multicéntrico, abierto o sin enmascaramiento, con un solo grupo y 2 cohortes, en 104 pacientes con CBC avanzado, tanto CBC metastásico ($n=33$) como CBC localmente avanzado ($n=71$). Se definió el CBC metastásico (CBCm) como un CBC diseminado desde la piel a otras partes del organismo, como los ganglios linfáticos, los pulmones, los huesos u órganos internos. Los pacientes con CBC localmente avanzado (CBCla) tenían lesiones cutáneas que no podían someterse a cirugía (lesiones inoperables o lesiones cuyo tratamiento quirúrgico causaría deformidades sustanciales) y en las que la radioterapia no había arrojado resultados satisfactorios o estaba contraindicada. Antes de la inclusión en el estudio se confirmó el diagnóstico de CBC mediante un examen histológico. Podían participar en el estudio los pacientes con síndrome de Gorlin que tuvieran al menos una lesión de CBC avanzado y que cumplieran los criterios de inclusión. Los pacientes recibieron una dosis oral diaria de 150 mg de Erivedge.

La mediana de la edad de todos los pacientes fue de 62 años, y el 45% de los pacientes eran mayores de 65 años. La mayoría de los pacientes eran varones (61%) y de raza blanca (100%). El 32% de los pacientes tenían un CBCm y el 68% de los pacientes presentaban un CBCla. En la cohorte del CBCm, casi todos los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento (97%): cirugía (97%), radioterapia (58%) y tratamientos sistémicos (30%). En la cohorte del CBCla, casi todos los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento (94%): cirugía (89%), radioterapia (27%) y tratamientos sistémicos (11%). La mediana de la duración del seguimiento del tratamiento de todos los pacientes fue de 12,9 meses (intervalo de 0,7 – 47,8 meses).

El criterio de evaluación principal fue la tasa de respuesta global u objetiva (TRG) evaluada por una entidad independiente de evaluación (EIE). Los resultados del análisis principal (9 meses después de la inclusión del último paciente en el estudio) y de 12 meses de seguimiento adicionales se resumen en la tabla 2.

La evaluación de la TRG por parte del investigador fue un criterio de evaluación secundaria. Los resultados del análisis principal (9 meses después de la inclusión del último paciente en el estudio) y de 30 meses de seguimiento adicionales se resumen en la tabla 3.

Se definió la respuesta objetiva como una respuesta completa o parcial, determinada en dos evaluaciones consecutivas realizadas al menos con 4 semanas de diferencia. En la cohorte del CBCm, la respuesta tumoral se evaluó conforme a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.0. En la cohorte del CBCla, la respuesta tumoral se evaluó basándose en el examen visual externo del tumor y de la ulceración, las pruebas de diagnóstico por imágenes del tumor (si era apropiado) y la biopsia tumoral.

Se consideró que un paciente respondía al tratamiento si se cumplía al menos uno de los siguientes criterios y el paciente no sufría una progresión: 1) reducción del tamaño de las lesiones diana respecto del tamaño basal $\geq 30\%$ (suma del diámetro mayor [SDM]), determinado mediante radiografía; 2) reducción $\geq 30\%$ de la SDM respecto del valor basal

en la dimensión externamente visible de las lesiones diana; 3) resolución completa de la ulceración de todas las lesiones diana.

Otras variables de valoración secundarias fueron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP), la respuesta histopatológica y la supervivencia global (SG). Los resultados se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2 Resumen de la eficacia según la evaluación de la EIE: Pacientes evaluables en cuanto a la eficacia*, †

Resultado	Análisis principal		Actualización a los 12 meses	
	CBCm (n = 33)	CBCIa (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCIa (n = 63)
Variable de valoración principal				
Tasa de respuesta global u objetiva (TRG)				
Pacientes con respuesta	10 (30,3%)	27 (42,9%)	11 (33,3%)	30 (47,6%)
Respuesta completa	0	13	0	14
Respuesta parcial	10	14	11	16
Enfermedad estable	21	24	20	22
Enfermedad progresiva‡	1	8	1	8
IC 95% de la respuesta global	(15,6%, 48,2%)	(30,5%, 56,0%)	(19,2%, 51,8%)	(35,5%, 60,6%)
p (unilateral)††	0,0011	< 0,0001	No procede	No procede
Variables de valoración secundarias				
Duración de la respuesta				
Mediana (meses)	7,6	7,6	7,6	9,5
IC 95%	(5,62, NE)	(5,7, 9,7)	(5,5, 9,4)	(7,4, 21,4)
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Mediana (meses)	9,5	9,5	9,5	9,5
IC 95%	(7,36, NE)	(7,39, 11,93)	(7,4, 11,1)	(7,4, 14,8)

NE = no estimable.

NA = no procede.

* La población de pacientes evaluables en cuanto a la eficacia se define como la formada por todos los pacientes inscritos en el estudio que recibieron cualquier cantidad del fármaco

en estudio y cuya interpretación de las muestras conservadas de tejido o de la biopsia inicial por parte de un anatomopatólogo independiente era compatible con un CBC.

† Datos no evaluables o perdidos, incluidos 1 paciente con CBCm y 4 pacientes con CBCla.

‡ La progresión en la cohorte de pacientes con CBCla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes requisitos: 1) aumento $\geq 20\%$ de la suma de las dimensiones mayores (SDM) de las lesiones diana desde el nadir (según la evaluación radiográfica o la dimensión externamente visible); 2) nueva ulceración de las lesiones diana que persistan sin signos de cicatrización durante al menos 2 semanas; 3) nuevas lesiones según la evaluación radiográfica o la exploración física; 4) progresión de las lesiones no diana según los criterios RECIST.

†† Según el análisis principal realizado 9 meses después de la entrada en el estudio del último paciente.

Tabla 3 Resumen de la eficacia según la evaluación del investigador: Pacientes evaluables en cuanto a la eficacia*†

Resultado	Análisis principal		Actualización a los 30 meses	
	CBCm (n = 33)	CBCla (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCla (n = 63)
VARIABLES DE VALORACIÓN SECUNDARIAS				
Tasa de respuesta global u objetiva (TRG)				
Pacientes con respuesta	15 (45,5%)	38 (60,3%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
Respuesta completa	0	20	0	20
Respuesta parcial	15	18	16	18
Enfermedad estable	15	15	14	15
Enfermedad progresiva‡	2	6	2	6
IC 95% de la respuesta global	(28,1%, 62,2%)	(47,2%, 71,7%)	(30,8%, 66,2%)	(47,2%, 71,7%)
p (unilateral)††	< 0,0001	< 0,0001	No procede	No procede
Duración de la respuesta				
Mediana (meses)	12,9	7,6	14,8	26,2
IC 95%	(5,55, 12,91)	(7,43, NE)	(5,6, 17,0)	(9,0, 37,6)
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Mediana (meses)	9,2	11,3	9,3	12,9
IC 95%	(7,4, NE)	(9,46, 16,8)	(7,4, 16,6)	(10,2, 28,0)
Supervivencia global (SG)				

Mediana (meses)	No se alcanzó,	No se alcanzó,	33,4	No se alcanzó,
IC 95%	(13,86, NE)	(17,6, NE)	(18,1, NE)	(NE)

NE = no estimable.

* La población de pacientes evaluables en cuanto a la eficacia se define como la formada por todos los pacientes inscritos en el estudio que recibieron cualquier cantidad del fármaco en estudio y en los que la interpretación de las muestras conservadas de tejido o de la biopsia inicial por parte de un anatomopatólogo independiente era compatible con un CBC.

† Datos no evaluables o perdidos, incluidos 1 paciente con CBCm y 4 pacientes con CBCla.

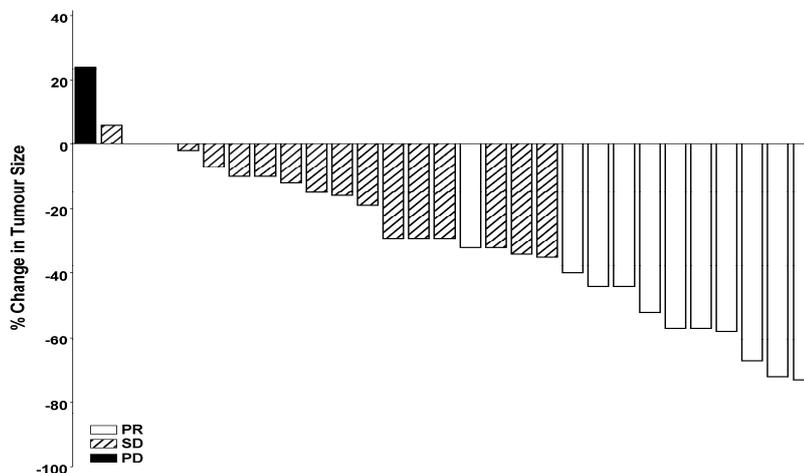
‡ La progresión en la cohorte de pacientes con CBCla se define como el cumplimiento de cualquiera de los siguientes requisitos: 1) aumento $\geq 20\%$ de la suma de las dimensiones mayores (SDM) de las lesiones diana desde el nadir (según la evaluación radiográfica o la dimensión externamente visible); 2) nuevas ulceraciones de las lesiones diana que persistan sin signos de cicatrización durante al menos 2 semanas; 3) nuevas lesiones según la evaluación radiográfica o la exploración física; 4) progresión, según los criterios RECIST, de lesiones no diana.

†† Según el análisis principal realizado 9 meses después de la entrada en el estudio del último paciente.

Los gráficos en cascada de las figuras 1 y 2 reflejan la evaluación de la EIE tras 12 meses de seguimiento mediante la representación de la reducción máxima del tamaño de las lesiones diana de cada paciente. La mayoría de los pacientes de ambas cohortes presentaron una reducción del tamaño tumoral.

Figura 1

Cohorte del CBC metastásico



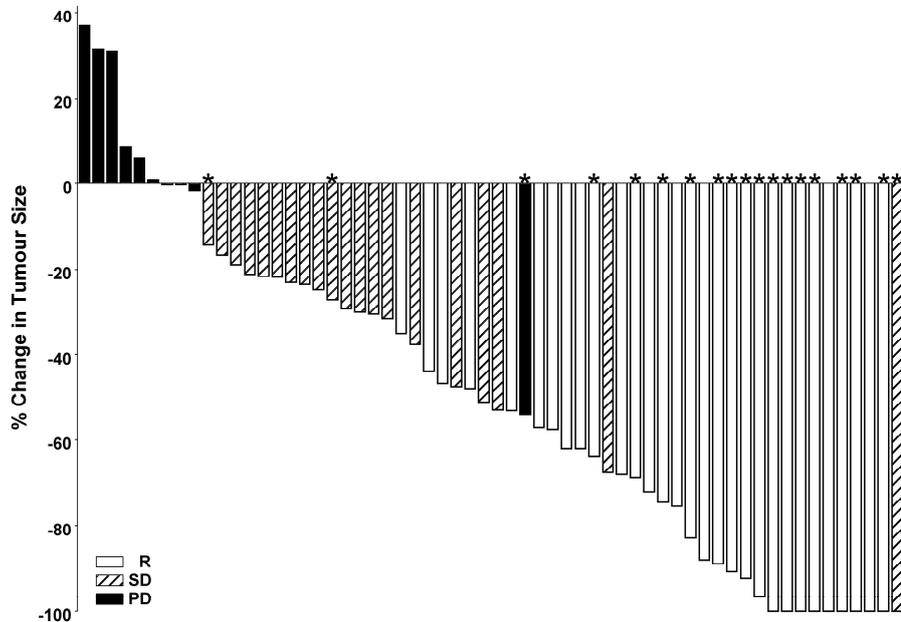
De arriba abajo: % Change in Tumor Size = Cambio del tamaño tumoral, en %; PR= RP; SD= EE; PD=PT

Nota: El tamaño tumoral se basa en la suma de las mayores dimensiones de las lesiones diana. PD = enfermedad progresiva; SD = enfermedad estable; PR = respuesta parcial. En 3 pacientes el mejor cambio porcentual del tamaño tumoral fue de 0; estos pacientes están representados en la figura por barras positivas mínimas. Cuatro pacientes fueron excluidos

de la figura: la evaluación de 3 pacientes con enfermedad estable se hizo sólo en lesiones no diana, y 1 paciente no fue evaluable.

Figura 2

Cohorte del CBC localmente avanzado



De arriba abajo: % Change in Tumor Size = Cambio del tamaño tumoral, en %; SD= EE; PD=PT

Nota: El tamaño del tumor se basa en la suma de las dimensiones mayores de las lesiones diana. PD = enfermedad progresiva; SD = enfermedad estable; R = respuesta; * = resolución completa de la(s) úlcera(s). La evaluación de la respuesta se basó en una variable de valoración compuesta definida como se indica más atrás. No se hicieron mediciones de la lesión en 4 pacientes, los cuales no han sido incluidos en el diagrama.

En el momento de realizar el análisis principal del CBCm, la mayoría de las respuestas evaluadas por la EIE (6 de 10 pacientes con respuesta) tuvieron lugar en la semana 8, y se observaron respuestas adicionales en evaluaciones posteriores.

En el CBC, la mayoría de las respuestas evaluadas por la EIE (14 de 27 pacientes con respuesta) tuvieron lugar en la semana 8, y se observaron respuestas adicionales en evaluaciones posteriores. El 54% de los pacientes con CBCla ($n=63$) tuvieron una respuesta histopatológica sin signos de CBC a las 24 semanas.

Se realizó un ensayo clínico de fase II posterior a la aprobación, multicéntrico, no comparativo, sin enmascaramiento (MO25616) en 1232 pacientes con CBC avanzado, incluidos pacientes con CBCla evaluables en lo que respecta a la seguridad y a la eficacia ($n = 1119$) o CBCm ($n = 96$). Se definió el CBC localmente avanzado (CBCla) como lesiones cutáneas que no podían someterse a cirugía (lesiones inoperables o lesiones cuyo tratamiento quirúrgico causaría deformidades importantes) y en las que la radioterapia no había tenido resultados satisfactorios o estaba contraindicada. Se definió el CBCm como la presencia de metástasis a distancia confirmadas histológicamente. Antes de la inclusión en el estudio se confirmó el diagnóstico de CBC mediante un examen histológico. Los

pacientes recibieron una dosis oral diaria de 150 mg de Erivedge.

La mediana de la edad de todos los pacientes fue de 72 años. La mayoría de los pacientes eran varones (57 %), el 8 % tenían un CBCm, mientras que el 92 % tenía un CBCIa. En lo que respecta a la cohorte de pacientes con CBCm, la mayoría (91 %) de ellos se habían sometido anteriormente a cirugía o a procedimientos relacionados con el CBCm. En la cohorte del CBCIa, la mayoría de los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento: cirugía (84,5 %), radioterapia (62 %) y tratamientos sistémicos (6 %). La mediana de la duración del tratamiento de todos los pacientes fue de 8,6 meses (intervalo: 0-44,1 meses).

Entre los pacientes de la población evaluable en lo que respecta a la eficacia que presentaban una enfermedad mensurable y confirmada histológicamente, el 68,5 % en la cohorte del CBCIa y el 36,9 % en la cohorte del CBCm respondieron al tratamiento. En los pacientes con una respuesta (parcial o completa) confirmada, la mediana de la duración de la respuesta fue de 23,0 meses (IC del 95 %: 20,4-26,7) en la cohorte del CBCIa y de 13,9 meses (IC 95 %: 9,2-NE) en la cohorte del CBCm. Alcanzaron una respuesta completa el 4,8 % de los pacientes en la cohorte del CBCm y el 33,4 % de los pacientes en la cohorte del CBCIa.

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

Absorción

El vismodegib es un compuesto muy permeable, de baja hidrosolubilidad (clase 2 según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [BCS]). La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de vismodegib es del 31,8%. La absorción es saturable, tal como evidencia la ausencia de un aumento de la exposición proporcional a la dosis después de administrar una dosis única de 270 mg y de 540 mg de vismodegib. En condiciones clínicamente relevantes (estado de equilibrio), la farmacocinética del vismodegib no se ve afectada por los alimentos. En consecuencia, el vismodegib puede tomarse independientemente de las comidas.

Distribución

El volumen de distribución del vismodegib es bajo (16,4 – 26,6 l). La unión *in vitro* del vismodegib a las proteínas plasmáticas humanas es elevada (97%) en concentraciones clínicamente importantes. El vismodegib se une a la albúmina y a la glucoproteína ácida α_1 (AAG) del suero humano. La unión *in vitro* a la AAG es saturable en concentraciones clínicamente relevantes. La unión *ex vivo* a las proteínas plasmáticas en pacientes humanos es > 99%. Las concentraciones de vismodegib se correlacionan estrechamente con las de AAG, observándose fluctuaciones paralelas de la concentración de AAG y de la concentración total del fármaco a lo largo del tiempo, así como concentraciones constantemente bajas de fármaco no unido a las proteínas.

Metabolismo

El vismodegib se elimina lentamente mediante una combinación de metabolismo y excreción del fármaco original. El vismodegib está predominante en el plasma, y sus concentraciones representan > 98% del total de los componentes circulantes relacionados con el fármaco. Las vías metabólicas del vismodegib en el ser humano incluyen la oxidación, la glucuronidación y una escisión infrecuente del anillo piridínico. Los dos metabolitos oxidativos más abundantes que se recuperan en las heces son producidos *in vitro* por CYP2C9 y CYP3A4/5 recombinantes.

Eliminación

Tras administrar una dosis oral única, el vismodegib muestra un perfil farmacocinético único, con concentraciones plasmáticas sostenidas y una semivida terminal calculada de 12 días.

Después de la administración diaria continua, la farmacocinética del vismodegib parece ser no lineal. Considerando la semivida de una dosis única, en los pacientes se alcanzan concentraciones plasmáticas en equilibrio antes de lo previsto (generalmente, en un plazo aproximado de 7 días de administración diaria continua), con una acumulación inferior a la prevista. Se calcula que la semivida aparente del vismodegib en estado de equilibrio es de 4 días con la administración diaria continua.

Después de la administración oral del fármaco radiomarcado, el vismodegib se absorbe y se

elimina lentamente mediante una combinación de metabolismo y excreción del fármaco original, la mayoría del cual se recupera en las heces (82% de la dosis administrada); el 4,4% de la dosis administrada se recupera en la orina. El vismodegib y los productos metabólicos asociados se eliminan principalmente por vía hepática.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica

No existen datos sobre pacientes pediátricos.

Población geriátrica

Los datos sobre pacientes geriátricos son limitados. Un análisis de farmacocinética poblacional indica que la edad no tuvo una repercusión clínicamente significativa en la concentración del vismodegib en estado de equilibrio.

Insuficiencia renal

La excreción renal del vismodegib administrado por vía oral es baja (<5%). En consecuencia, es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del vismodegib. Según un análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr] de 50-80 ml/min indexado por superficie corporal, n = 58), moderada (ClCr de 30-50 ml/min indexado por superficie corporal, n = 16) y grave (ClCr <30 ml/min indexado por superficie corporal, n = 1), la insuficiencia renal no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del vismodegib.

Insuficiencia hepática

Las principales vías de eliminación del vismodegib son el metabolismo hepático y la secreción biliar e intestinal. En un estudio clínico realizado en sujetos con insuficiencia hepática (el grado de insuficiencia se basó en las concentraciones de AST y la bilirrubina total [BT] del sujeto), los resultados demostraron que en pacientes con insuficiencia hepática leve (criterios NCI-ODWG, n = 8), moderada (criterios NCI-ODWG, n = 6) y grave (criterios NCI-ODWG, n = 3), la farmacocinética del vismodegib fue comparable a la de sujetos con función hepática normal (n = 9).

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

Datos no clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en el ratón y la rata. La posibilidad de carcinogenicidad se identificó sólo en la rata, y se limitó a tumores benignos del folículo piloso, en concreto pilomatrixomas y queratoacantomas, respectivamente, con valores de $\geq 0,1$ y $\geq 0,6$ veces el ABC (0-24 h) en el estado de equilibrio con la dosis recomendada en el ser humano. No se identificaron tumores malignos en ninguna de las especies estudiadas. No se han notificado casos de tumores benignos del folículo piloso en los ensayos clínicos con el vismodegib. No se sabe qué importancia puede tener esto para los pacientes.

Genotoxicidad

El vismodegib no fue genotóxico en una serie de ensayos *in vitro* (prueba de mutación de Ames en *Salmonella* y *Escherichia coli* y ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos) en presencia o ausencia de sistemas de activación metabólica.

El vismodegib no fue genotóxico en un ensayo *in vivo* efectuado en micronúcleos de la médula ósea de ratas en el que se utilizó una dosis única de hasta 2.000 mg/kg (12.000 mg/m²; aproximadamente 120 veces superior a la dosis humana recomendada según el área de la superficie corporal).

Trastornos de la fecundidad

En el estudio específico del vismodegib en la fecundidad de la rata, de 26 semanas de duración, no se observó ningún efecto en las variables de valoración de los órganos reproductores masculinos y la fecundidad con dosis de 100 mg/kg/día al final de la administración o de la fase de recuperación (lo que corresponde a 1,3 veces el ABC 0-24 h en el estado de equilibrio con la dosis humana recomendada). Además, en los estudios de toxicidad general del vismodegib, de hasta 26 semanas de duración, realizados en ratas y

perros sexualmente maduros, no se observaron efectos en los órganos reproductores masculinos. La cifra elevada de células germinales degenerativas y de hipospermia en perros sexualmente inmaduros que se observó con dosis ≥ 50 mg/kg/día en el estudio general de la toxicidad de 4 semanas tuvo una relación incierta con el vismodegib.

En el estudio específico del vismodegib en la fecundidad de la rata, de 26 semanas de duración, los efectos relacionados con el vismodegib en los órganos reproductores femeninos se observaron con dosis de 100 mg/kg/día inmediatamente después de suspender el tratamiento, incluidos el número reducido de implantaciones, el porcentaje elevado de pérdidas previas a la implantación y el número reducido de hembras con embriones viables. No se encontraron resultados similares tras un periodo de recuperación de 16 semanas. No se observaron cambios histopatológicos correlativos. La exposición en ratas hembra a dosis de 100 mg/kg corresponde a 1,2 veces el ABC_{0-24h} en el estado de equilibrio con la dosis humana recomendada. Además, en el estudio general de la toxicidad del vismodegib, de 26 semanas de duración, se observó un número reducido de cuerpos lúteos con dosis de 100 mg/kg/día; el efecto no había revertido al finalizar un periodo de recuperación de 8 semanas

Toxicidad para la función reproductora

En un estudio del desarrollo embriofetal en el que se administró a ratas preñadas vismodegib diariamente durante la organogénesis, el vismodegib atravesó la barrera placentaria y fue gravemente tóxico para el producto de la concepción. Se observaron malformaciones, incluidas anomalías craneofaciales, perineo abierto y adactilia o sindactilia, en fetos de hembras que habían recibido 10 mg/kg/d (correspondientes a una exposición [ABC_{0-24h}] que era el 20% de la obtenida con la dosis humana recomendada). Con la dosis de 10 mg/kg/d también aumentó la incidencia de retraso o variaciones del crecimiento fetal, así como de elementos esternales, cuerpos de las vértebras cervicales, o falanges proximales y garras incompletamente osificados o sin osificar. El vismodegib fue embrioletal en dosis ≥ 60 mg/kg/d (correspondiente a una exposición [ABC_{0-24h}] 2,8 veces superior a la que se alcanza con la dosis humana recomendada).

Otros efectos

Los resultados de los estudios de la toxicidad con vismodegib indicaban que existía el riesgo de reacciones adversas durante el desarrollo posnatal. La administración de vismodegib a ratas causó cambios irreversibles de los dientes en crecimiento (degeneración y necrosis de los odontoblastos, formación de quistes rellenos de líquido en la pulpa dental, osificación del canal radicular y hemorragia) y el cierre de la placa epifisaria.

En los estudios de la toxicidad del vismodegib en ratas se observaron con gran frecuencia efectos neurológicos caracterizados como fasciculaciones o temblores corporales o de las extremidades. Estos efectos neurológicos se resolvieron completamente tras suspender la administración y no se asociaron a signos microscópicos. No se determinó si estos efectos eran de origen central o periférico; no obstante, en un estudio de autorradiografía de cuerpo entero realizado en ratas, la penetración del vismodegib en los tejidos del sistema nervioso central fue baja. En los perros no se observaron los signos clínicos correspondientes.

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

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Eliminación de los medicamentos que no se han utilizado o han expirado

La liberación de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2019.