

Visedge® Vismodegib 150 mg

Vía de administración: oral

Cápsula dura

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

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 es Libre de Gluten. 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 Smoothened (SMO), guía la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción producto del oncógen 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 α-1-glicoproteína ácida. La unión *in vitro* a α-1-glicoproteína ácida es saturable en concentraciones clínicamente relevantes. La unión *ex vivo* a proteínas plasmáticas en seres humanos es >99%. Las concentraciones de Vismodegib se correlacionan estrechamente con los niveles de α-1-glicoproteína ácida, mostrando fluctuaciones paralelas en el tiempo de α-1-glicoproteína ácida y Vismodegib total y, consecuentemente, bajos niveles de Vismodegib no unido.

Biotransformación

Vismodegib se elimina lentamente por una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original. Vismodegib está predominantemente en plasma, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (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 (≥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 Asparato 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 [ODWVG], n=8), moderada (NCI-ODWVG, n=6), y severa (NCI-ODWVG, n=3), fue comparable al de aquellos 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 epifisis 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 ≥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 [ODWVG]:

• *Leve*: bilirrubina total (BT) ≤ límite superior de la normalidad (LSN), aspartato aminotransferasa (AST) > LSN o LSN < BT ≤ 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.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Muerte embriofetal o graves defectos congénitos

Vismodegib puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas (véase Fertilidad, embarazo y lactancia).

Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la vía Hedgehog 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 ovariosalpingectomía 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 amenorrica.

• 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 anticonceptvas 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 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 está 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 mU/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 epifisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Vismodegib; dos de los pacientes con fusión prematura de la epifisis 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 epifisis 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 (por ej. rifampicina), para 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. Si el paciente ha experimentado 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 (CCCu)

Los pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa) presentan mayor riesgo de desarrollar CCcCu. Se ha notificado casos de CCcCu en pacientes con CCB avanzado tratados con Vismodegib. No se ha determinado si el CCcCu 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 CCcCu 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 periodo 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 craneofaciales, 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

