

ECZAHEDGE

Vismodegib 150 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de ECZAHEDGE contiene:

Principio Activo: Vismodegib 150 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, lauril sulfato de sodio, povidona K30, almidón glicolato sódico, talco, estearato de magnesio.

Composición de la capsula dura: Dióxido de titanio; Gelatina.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES

ECZAHEDGE 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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Código ATC: L01XJ01.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

ECZAHEDGE es un compuesto altamente permeable con baja solubilidad acuosa (según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [SCB], 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, ECZAHEDGE 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 mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original. En plasma predomina vismodegib, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (incluidos los metabolitos asociados). Las vías metabólicas de vismodegib en seres humanos incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión infrecuente del anillo piridínico. CYP2C9 parece contribuir en parte al metabolismo de vismodegib in vivo.

Eliminación

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, vismodegib es absorbido y lentamente eliminado mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original, del cual la mayoría de la dosis administrada (82%) se recupera en heces y sólo el 4,4% 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

Pacientes pediátricos

No hay datos farmacocinéticos suficientes en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Los datos de este grupo etario son escasos. En ensayos clínicos en 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 Aspartato Aminotransferasa [AST] y bilirrubina total [BT]), luego de múltiples dosis de Vismodegib se demostró que el perfil farmacocinético del mismo en pacientes con insuficiencia hepática leve (criterios según National Cancer Institute [NCI]- Organ Dysfunction Working Group [ODWG], n=8), moderada (NCIODWG, n=6), y severa (NCIODWG, n=3), fue comparable al de aquéllos con función hepática normal (n=9).

Pacientes según su sexo

Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de 121 hombres y 104 mujeres, el sexo no pareció alterar la farmacocinética de vismodegib.

Pacientes según su etnia

Existen datos limitados de pacientes que no son caucásicos. La raza no se evaluó como una covariable en el análisis farmacocinético poblacional.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ECZAHEDGE solo 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 por día.

Dosis retrasadas u omitidas

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

Duración del tratamiento

En ensayos clínicos, el tratamiento con ECZAHEDGE 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 ECZAHEDGE en niños y adolescentes menores de 18 años. Se ha reportado fusión prematura de la epífisis y pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a ECZAHEDGE. No se dispone de otros datos. Por razones de seguridad, ECZAHEDGE no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de ECZAHEDGE 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 [ODWG]:

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ECZAHEDGE 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. 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. ECZAHEDGE no debe usarse durante el embarazo.

Criterios para la mujer sin potencial reproductivo

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

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

Asesoramiento

Para la mujer en edad fértil

ECZAHEDGE está contraindicado en la mujer en edad fértil que no cumpla con un Programa de Prevención de Embarazo

Una mujer en edad fértil debe entender que:

- ECZAHEDGE expone al feto a un riesgo teratogénico.
- No debe tomar ECZAHEDGE 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 ECZAHEDGE.
- Debe tener un test de embarazo negativo todos los meses durante el tratamiento, incluso si ha estado amenorreica.
- No debe quedar embarazada mientras toma ECZAHEDGE ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.
- Debe cumplir medidas anticonceptivas eficaces.
- Mientras esté tomando ECZAHEDGE y hasta 24 meses luego de discontinuarlo, debe utilizar 2 métodos anticonceptivos recomendados, 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 cualquiera de las siguientes situaciones:
- Si queda embarazada o piensa que por cualquier razón puede estar embarazada.
- Si tiene alguna falta en su período menstrual.
- Si deja de usar métodos anticonceptivos, a menos que se comprometa a no tener relaciones sexuales (abstinencia).
- Si necesita cambiar el método anticonceptivo durante el tratamiento.
- No se permite la lactancia durante el tratamiento con ECZAHEDGE, 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 deben entender que:

- ECZAHEDGE expone a un riesgo teratogénico al feto si se mantienen relaciones sexuales sin protección con una mujer embarazada.

- Debe utilizar siempre anticonceptivos recomendados.
 - Debe consultar con su médico si su pareja queda embarazada mientras esté tomando ECZAHEDGE o durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.
- Para los profesionales sanitarios

Los profesionales sanitarios deben asegurarse de que los pacientes comprenden y conocen todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de ECZAHEDGE.

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 ECZAHEDGE y durante 24 meses posteriores a la administración de la última dosis

Hombres

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

Test de embarazo

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

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

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

Efectos en el desarrollo posnatal

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

Donación de sangre

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

Donación de semen

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

Interacciones

Inductores potentes de CYP: Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP, por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, o fenitoína. No puede excluirse el riesgo de una disminución de las concentraciones plasmáticas y de 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 (CCEcu)

Los pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa) presentan mayor riesgo de desarrollar CCEcu. Se han notificado casos de CCEcu en pacientes con CCB avanzado tratados con Vismodegib. No se ha determinado si el CCEcu está relacionado con el tratamiento con Vismodegib. Por

lo tanto, se debe monitorear a todos los pacientes de manera rutinaria mientras estén tomando ECZAHEDGE, y el CCEcu debe tratarse de acuerdo con el estándar de tratamiento.

Precauciones adicionales

Se debe indicar a los pacientes que nunca deben dar este medicamento a otra persona. El paciente debe eliminar inmediatamente el producto no utilizado al final del tratamiento de acuerdo con la normativa local.

Excipientes

Las cápsulas de ECZAHEDGE 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 ECZAHEDGE 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 Vismodegib. 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 ECZAHEDGE no deben estar embarazadas, ni quedar embarazadas durante el tratamiento ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis. ECZAHEDGE está contraindicado en mujeres en edad fértil que no cumplan el Programa de Prevención de Embarazo de ECZAHEDGE.

En caso de embarazo o amenorrea

Si la paciente queda embarazada, tiene una falta en su período menstrual o por cualquier razón sospecha que puede estar embarazada debe comunicárselo a su médico inmediatamente. Se asume que una falta persistente del período menstrual durante el tratamiento con ECZAHEDGE 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 y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis de ECZAHEDGE.

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 ECZAHEDGE.

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

Embarazo

ECZAHEDGE puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas. 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 ECZAHEDGE 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 prevé que haya disfunción de la fertilidad en varones.

INTERACCIONES

Efectos de otros medicamentos sobre Vismodegib

Fármacos que afectan el pH gástrico

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

Fármacos que inhiben los sistemas de transporte de la droga

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

Medicamentos que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras de fármacos

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

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

Los resultados de un estudio clínico demostraron en voluntarios sanos que la interacción farmacocinética entre Vismodegib y fluconazol (un inhibidor moderado de CYP2C9) o itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) no es clínicamente significativa. No se

estima que los inductores de CYP3A4 alteren la exposición sistémica de Vismodegib, ya que en los ensayos clínicos se observaron concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de Vismodegib similares en pacientes tratados concomitantemente con inductores de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, modafinilo, fenobarbital) y en aquellos tratados en forma simultánea con inhibidores de CYP3A4 (es decir, eritromicina, fluconazol).

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

Efectos de Vismodegib sobre otros fármacos

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

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

Los resultados de un estudio clínico demostraron un aumento del 57% de las concentraciones de fármaco libre de Vismodegib en el día 7 tras tratamiento diario con 400 mg de fluconazol (un inhibidor moderado del CYP2C9); sin embargo, no se prevé que esta interacción sea clínicamente significativa. Itraconazol (un fuerte inhibidor del CYP3A4) a 200 mg diarios no influyó en el ABC_{0-24 h} tras 7 días de tratamiento concomitante en voluntarios sanos. Por lo tanto, se puede excluir la inhibición de las enzimas CYP por Vismodegib.

Anticonceptivos esteroideos

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

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

Efectos en enzimas específicas y transportadores

No se prevén interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre Vismodegib y los sustratos de proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM). Los datos in vitro indican que Vismodegib es un inhibidor del transportador de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM). Sin embargo, las concentraciones in vitro en que se produjo la inhibición son significativamente mayores que las concentraciones de Vismodegib no ligado observadas en los pacientes. No se dispone de datos de interacción in vivo. No se puede excluir que Vismodegib pueda dar lugar a una mayor exposición de los medicamentos transportados por esta proteína, como rosuvastatina, topotecán y sulfasalazina. La administración concomitante debe realizarse con precaución y puede ser necesario un ajuste de dosis. In vitro, Vismodegib es un inhibidor del OATP1B1. No se puede descartar que Vismodegib pudiera aumentar la exposición a sustratos del OATP1B1, ej. bosentán, ezetimibe, glibenclamida, repaglinida, valsartán y estatinas. En particular, se debe realizar con precaución la administración de Vismodegib en combinación con cualquier estatina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes que ocurren en $\geq 30\%$ de los pacientes, fueron espasmos musculares (74,6%), alopecia (65,9%), disgeusia (58,7%), disminución en el peso (50,0%), fatiga (47,1%), 22 náuseas (34,8%) y diarrea (33,3%).

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 1 utilizando el sistema de clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia absoluta.

Las frecuencias se definen como:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$);
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$);
- Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$);
- Muy raras ($< 1/10.000$) y
- No conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

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

En los ensayos clínicos las dosis > 150 mg no dieron como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas, los pacientes con dosis > 150 mg se incluyeron en los análisis. Además, la seguridad se evaluó en un estudio post autorización que incluyó 1.215 pacientes con CCBa evaluables para la seguridad y tratados con 150 mg. En general, el perfil de seguridad observado fue similar en CCBm y CCBl como se describe a continuación.

Tabla 1. RAMs observadas en pacientes tratados con Vismodegib en ensayos clínicos

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencias		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Deshidratación	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Frecuencias		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, ageusia	Hipogeusia	

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia	Dolor abdominal superior, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de enzimas hepáticas**	Lesión hepática inducida por medicamento *****
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, prurito, erupción	Madarosis, crecimiento anormal del pelo	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrosis epidérmica tóxica/ síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y Síntomas sistémicos y Pustulosis exantemática aguda generalizada*****
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, artralgia, dolor en extremidades	Dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en flanco, dolor musculoesquelético	Fusión prematura de la epífisis***
Trastornos endócrinos			Pubertad precoz****
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea*		
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Disminución de peso, fatiga, dolor	Astenia	
Investigaciones complementarias		Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre***	

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

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

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

***Se observó en pacientes de un estudio post-comercialización de vismodegib, con 1.215 pacientes evaluables para la seguridad.

****Se han notificado casos individuales de pacientes con meduloblastoma y pubertad precoz durante el uso postmarketing.

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

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 25°C.

Mantener el frasco herméticamente cerrado para proteger el medicamento de la humedad.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE SE INDICA EN EL ENVASE.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.501

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA.

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

Elaborado en: Laprida 43 – Avellaneda.

Fecha de última revisión: abril del 2026.