



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VISMODEGIB

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros agentes antineoplásicos. Inhibidores de la vía Hedgehog.

**Código ATC:** L01XJ01.

### 3.1. Farmacodinamia

**Mecanismo de acción:** Vismodegib es una molécula pequeña, inhibidor de la ruta de Hedgehog. La ruta de señalización de Hedgehog, a través de la proteína transmembrana Smoothed (SMO), conduce a la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción de oncogen asociados a glioma (GLI) y la inducción de los genes diana Hedgehog. Muchos de estos genes están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación. Vismodegib se une e inhibe la proteína SMO por lo que bloquea la señal de transducción Hedgehog.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Vismodegib 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. Bajo condiciones clínicamente relevantes (estado estacionario), la farmacocinética de Vismodegib no se ve afectada por la comida. Por lo tanto, se puede administrar con o sin alimentos.

#### Distribución

El volumen de distribución de Vismodegib es bajo, oscila entre 16,4 y 26,6 L. *In vitro* la unión de Vismodegib a las proteínas plasmáticas humanas es alta (97%) a concentraciones clínicamente relevantes. Vismodegib se une a la albúmina sérica humana y a la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida. *In vitro* la unión de la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida es saturable a concentraciones clínicamente relevantes. *Ex vivo* la unión a proteínas plasmáticas en pacientes humanos es > 99 %. Las concentraciones de Vismodegib están fuertemente correlacionadas con los niveles de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida,



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

mostrando fluctuaciones paralelas con el tiempo de  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida y Vismodegib total y consecuentemente bajos niveles de Vismodegib no unido.

### **Biotransformación**

Vismodegib se elimina lentamente por una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original, se encuentra predominantemente en plasma, con concentraciones representativas mayores del 98% del total de las concentraciones circulantes (incluidas las asociadas a metabolitos). Las rutas metabólicas de Vismodegib en humanos incluyen oxidación, glucuronidación y una escisión poco común del anillo de piridina CYP2C9 parece contribuir en parte al metabolismo de Vismodegib *in vivo*.

### **Eliminación**

Después de una administración oral de una dosis radiomarcada, Vismodegib es absorbido y lentamente eliminado mediante una combinación de metabolismo y excreción del medicamento original, la mayoría del cual se recupera en heces (82% de la dosis administrada), con un 4,4% de la dosis administrada recuperada en orina. Vismodegib y los productos metabólicos asociados se eliminan principalmente por vía hepática. Después de una administración continua de una dosis diaria, la farmacocinética de Vismodegib comienza a ser no lineal debido a una absorción saturable y a una unión saturable a proteínas. Después de una dosis única, Vismodegib tiene una semivida terminal de aproximadamente 12 días. La semivida aparente de Vismodegib en estado estacionario se estima que sea de 4 días con una administración diaria continua. Hay una acumulación de concentraciones plasmáticas totales de Vismodegib de 3 veces tras una administración diaria continua.

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

### **Insuficiencia renal**

La excreción renal de Vismodegib administrado oralmente es baja. La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo un efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de Vismodegib. Se dispone de datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave.

### **Insuficiencia hepática**

Las rutas principales de eliminación de Vismodegib comprenden metabolismo hepático y secreción biliar/intestinal. En un estudio clínico en pacientes con insuficiencia hepática (grado de insuficiencia basado en los niveles de bilirrubina total y AST de los sujetos), tras múltiples dosis de Vismodegib se demostró que el perfil farmacocinético de Vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve (criterios NCI-ODW, n=8), moderada (criterios NCI-ODW, n=8), y grave (criterios NCI-ODW, n=3) fue equiparable al de los sujetos con función hepática normal (n=9).

### **Edad avanzada ( $\geq$ 65 años)**

Hay limitados datos en pacientes de edad avanzada. En ensayos clínicos con CCBla aproximadamente el 40% de los pacientes eran de edad avanzada ( $\geq$ 65 años). Los



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que la edad no tuvo un impacto clínicamente significativo en la concentración en estado estacionario de Vismodegib.

## **Edad pediátrica (≤ 18 años)**

No hay datos farmacocinéticos en población pediátrica.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

No se hay estudios preclínicos dedicados a evaluar la carcinogenicidad. Sin embargo, se observó pilomatricoma (un tumor cutáneo benigno) en la semana 26 en los estudios de toxicidad en ratas. No se ha notificado pilomatricoma en los ensayos clínicos y, por tanto, la relevancia de este hallazgo en humanos es incierta.

No hay evidencia de genotoxicidad en test *in vitro* (ensayo de mutación inversa en bacterias [Ames] y ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos) ni en los test *in vivo* en micronúcleos de la médula ósea de ratas.

En un estudio de desarrollo embriofetal en el cual se administró Vismodegib diariamente a ratas embarazadas durante la organogénesis, Vismodegib atravesó la placenta y fue gravemente tóxico para el feto. En fetos de hembras se observaron malformaciones, incluyendo a anomalías craneofaciales, perineo abierto y ausencia de dedos y/o dedos fusionados a la dosis que correspondía al 20 % de la exposición a estado estacionario típica en pacientes, y a dosis mayores se observó un 100 % de incidencia de embrioletalidad.

Desarrollo post-natal: No se han llevado a cabo estudios dedicados a evaluar el potencial de Vismodegib de afectar al desarrollo post-natal. Sin embargo, defectos irreversibles en el crecimiento de los dientes y un cierre prematuro de la placa epifisaria femoral observados en estudios de toxicidad en ratas a exposiciones clínicamente relevantes representan riesgos para el desarrollo post-natal.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de carcinoma de células basales metastásico sintomático.

Carcinoma de células basales localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

150 mg una vez al día.

### **5.2. Dosis máxima**

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### **Insuficiencia renal**

No se necesita ajuste de dosis en la insuficiencia renal leve y moderada, ya que no se espera que afecte a la eliminación de Vismodegib. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal grave en cuanto a reacciones adversas.

### **Insuficiencia hepática**

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad. De un total de 138 pacientes en 4 ensayos clínicos de Vismodegib en carcinoma de células basales avanzado, aproximadamente el 40% de los pacientes eran  $\geq 65$  años y no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No está aprobado para menores de 18 años.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, con o sin alimentos.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Disminución del apetito

Frecuentes: Deshidratación, hiponatremia.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Disgeusia, ageusia

Frecuentes: Hipogeusia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dispepsia, dolor abdominal.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy frecuentes: Alopecia, prurito, erupción.  
Frecuentes: Madarosis, crecimiento anormal del pelo.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Espasmos musculares, artralgia, dolor en extremidades dolor de espalda, dolor torácico, dolor musculo esquelético, mialgia, dolor en flanco.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Muy frecuente: amenorrea.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuente: Disminución de peso, fatiga, dolor.  
Frecuente: Astenia.

## **Exploraciones complementarias**

Frecuente: Aumento de bilirrubina, aumento de gamma glutamiltransferasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de las enzimas hepáticas.

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

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP (p.e. rifampicina, carbamazepina, o fenitoína), ya que no se puede excluir el riesgo de



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

una disminución de las concentraciones plasmáticas y una disminución en la eficacia de Vismodegib.

Con los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H<sub>2</sub> y antiácidos, medicamentos que inhiben la glicoproteína P (P-gp).

Los resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostraron que la exposición sistémica a etinil estradiol y noretindrona no se altera cuando se administra de forma concomitante con Vismodegib. Sin embargo, el estudio de interacción fue de solo 7 días de duración y no se puede excluir que Vismodegib en tratamientos más largos es un inductor de enzimas que metabolizan esteroides anticonceptivos. La inducción podría conducir a una disminución en la exposición sistémica de los anticonceptivos esteroideos y, por lo tanto, reducir la eficacia anticonceptiva.

Estudios *in vitro* indican que Vismodegib tiene el potencial de actuar como un inhibidor de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM).

No se dispone de datos de interacción *in vivo*. No se puede excluir que Vismodegib pueda dar lugar a una mayor exposición de los medicamentos transportados por esta proteína, como rosuvastatina, topotecan y sulfasalazina. La administración concomitante debe realizarse con precaución y puede ser necesario un ajuste de dosis.

No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre Vismodegib y sustratos del citocromo P-450. *In vitro*, CYP2C8 fue el isomorfo más sensible para la inhibición del Vismodegib. Sin embargo, resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostró que la exposición sistémica de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) no se alteró cuando se administró de forma concomitante con Vismodegib. Por lo tanto, se puede excluir la inhibición *in vivo* de las enzimas CYP por Vismodegib.

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Vismodegib puede provocar muerte embriofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la ruta Hedgehog, como Vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y defectos en las extremidades.

Test de embarazo: En mujeres en edad fértil, se debe realizar un test de embarazo realizado por un profesional sanitario y supervisado médicamente, dentro de los 7 días previos al inicio del tratamiento, y una vez al mes durante el tratamiento. Los test de embarazo tienen que tener una sensibilidad mínima de 25 mUI/mL, según disponibilidad local. Las pacientes que presenten amenorrea durante el tratamiento con Vismodegib deben continuar realizándose un test de embarazo mensualmente mientras estén en tratamiento.

Restricciones en la prescripción y dispensación para mujeres en edad fértil: La prescripción inicial y la dispensación de Vismodegib debe realizarse dentro de un máximo de 7 días a partir de un test de embarazo negativo (día del test de embarazo = día 1). Las prescripciones de Vismodegib deben limitarse a 28 días de tratamiento, la continuación del tratamiento requiere una nueva prescripción.

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

### Interacciones

Debe evitarse el tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP (p.e. rifampicina, carbamazepina, o fenitoína), ya que no se puede excluir el riesgo de una disminución de las concentraciones plasmáticas y una disminución en la eficacia de Vismodegib.

Los pacientes con carcinoma de células basales avanzado (CCBa) presentan mayor riesgo de desarrollar Carcinoma de células escamosas cutáneo (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 monitorizar a todos los pacientes de manera rutinaria mientras estén tomando Vismodegib, y el CCEcu debe tratarse de acuerdo al estándar de tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe indicar a los pacientes que nunca deben dar este medicamento a otra persona. El paciente debe deshacerse inmediatamente de las cápsulas no utilizadas al final del tratamiento siguiendo la normativa local (si aplica p.ej. devolver las cápsulas a su farmacéutico o médico)

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

## 8.2. Embarazo

Este medicamento puede provocar muerte embrionofetal o graves defectos congénitos cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado en múltiples especies animales que los inhibidores de la ruta Hedgehog, como Vismodegib, son embriotóxicos y/o teratogénicos y pueden provocar graves malformaciones, incluyendo anomalías craneofaciales, defectos de la línea media y defectos en las extremidades.

Si ocurre un embarazo, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. Ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

## 8.3. Lactancia

Se desconoce el grado en el cual Vismodegib se excreta en la leche materna. Debido a su potencial de provocar defectos graves en el desarrollo, las mujeres no deben dar lactancia materna mientras toman este medicamento ni durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

## 8.4. Fertilidad

Mujeres en edad fértil: Las pacientes deben utilizar dos métodos anticonceptivos recomendados, incluyendo uno altamente eficaz y un método de barrera durante el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Hombres: Los pacientes masculinos siempre tienen que utilizar preservativo (preferiblemente con espermicida), incluso después de una vasectomía, durante los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil que no cumplen el Programa de Prevención de Embarazo de Vismodegib.

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





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

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

### 10.2. Tratamiento

No descrito.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2019