

Erivedge[®]

(vismodegibe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Cápsula
150 mg

vismodegibe**Agente antineoplásico****APRESENTAÇÕES**

Cápsulas duras de 150 mg em caixa com 28 cápsulas.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Princípio ativo:** 150 mg de vismodegibe**Excipientes:** celulose microcristalina, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, amidoglicolato de sódio, talco, estearato de magnésio**Cápsula:** óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, gelatina, tinta de impressão.**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Erivedge® está indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo pivotal, internacional, de braço único, multicêntrico, aberto, com 2 coortes (SHH4476g) foi conduzido com 104 pacientes com carcinoma basocelular avançado (CBCa), incluindo carcinoma basocelular metastático (CBCm, n = 33) e carcinoma basocelular localmente avançado (CBCla, n = 71). CBCm foi definido como carcinoma basocelular que tivesse se disseminado além da pele para outras partes do corpo, incluindo linfonodos, pulmões, ossos e/ou órgãos internos. Pacientes com CBCla eram os que apresentavam lesões cutâneas não adequadas para cirurgia (inoperáveis, com doença com recorrências múltiplas para a qual a ressecção cirúrgica curativa fosse considerada improvável ou para os quais a cirurgia fosse resultar em deformidade substancial ou morbidade) e para os quais a radioterapia não fosse bem sucedida ou fosse contraindicada ou inapropriada. Antes da inclusão no estudo, o diagnóstico de carcinoma basocelular (CBC) foi confirmado por histologia. Pacientes com Síndrome de Gorlin, que apresentavam pelo menos uma lesão CBC avançada e atenderam aos critérios de inclusão, foram elegíveis para participar do estudo. Os pacientes foram tratados com uma dose diária de **Erivedge®** 150 mg administrada por via oral.

A mediana de idade da população avaliada para eficácia foi de 62 anos para todos os pacientes, sendo que 45% deles tinham mais do que 65 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61%) e caucasiana (100%); 32% dos pacientes apresentavam doença metastática (CBCm) e 68%, doença localmente avançada (CBCla). Para a coorte metastática, praticamente todos os pacientes haviam recebido terapias anteriores (97%), incluindo cirurgia (97%), radioterapia (58%) e terapias sistêmicas (30%). Para a coorte localmente avançada, praticamente todos os pacientes haviam sido submetidos a terapias prévias (94%), incluindo cirurgia (89%), radioterapia (27%) e terapias sistêmicas/tópicas (11%). A duração mediana de tratamento para todos os pacientes foi de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8).

O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO), avaliada por um comitê independente de revisão (CIR). Os resultados da análise primária (9 meses após o recrutamento do último paciente) e do acompanhamento por mais 12 meses estão resumidos na Tabela 1.

A avaliação do investigador para a TRO foi o desfecho secundário. Os resultados da análise primária (9 meses após o recrutamento do último paciente) e do acompanhamento por mais 30 meses estão resumidos na Tabela 2.

A resposta objetiva foi definida como resposta completa ou parcial, determinada em duas avaliações consecutivas, separadas por um intervalo de pelo menos 4 semanas. Na coorte CBCm, a resposta tumoral foi avaliada de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.0. Na coorte CBCla, a resposta tumoral foi avaliada com base em avaliação visual do tumor externo e ulceração, imagem tumoral (se pertinente) e biópsia do tumor.

Um paciente era considerado respondedor se pelo menos um dos seguintes critérios fosse atendido e o paciente não houvesse apresentado progressão: (1) $\geq 30\%$ redução em tamanho da lesão [soma dos maiores diâmetros (SMD)], em relação ao valor inicial, em lesões alvo, por radiografia; (2) $\geq 30\%$ redução em SMD em relação ao valor inicial em dimensão visível externamente de lesões alvo; (3) Resolução completa de ulceração em todas as lesões alvo.

Os desfechos secundários adicionais incluem a duração de resposta (DR), sobrevida livre de progressão (SLP), resposta histopatológica e sobrevida global (SG). Os resultados estão nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Resumo de eficácia avaliada pelo CIR: Pacientes passíveis de avaliação para eficácia*,†

Resultado	Análise primária		Atualização de 12 meses	
	CBCm (n = 33)	CBCIa (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCIa (n = 63)
Desfecho primário				
Taxa de resposta objetiva (TRO)				
Respondedores	10 (30,3%)	27 (42,9%)	11 (33,3%)	30 (47,6%)
Resposta completa	0	13	0	14
Resposta parcial	10	14	11	16
Doença estável	21	24	20	22
Doença progressiva ‡	1	8	1	8
IC 95% para resposta total	(15,6%; 48,2%)	(30,5%; 56,0%)	(19,2%; 51,8%)	(35,5%; 60,6%)
Valor de p (unicaudal) ††	0,0011	< 0,0001	NA	NA
Desfecho secundário				
Duração de resposta (DR)				
Mediana de DR (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)
Sobrevida livre de progressão (SLP)				
Mediana de SLP (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)

NA: não se aplica

NE: não estimável

*População passível de avaliação para eficácia é definida como todos os pacientes incluídos que receberam qualquer quantidade da droga em estudo e para os quais a interpretação do patologista independente sobre tecido de arquivo ou biópsia do período inicial foi compatível com CBC.

† Dados não passíveis de avaliação/em branco incluíram 1 paciente CBCm e 4 CBCIa.

‡ Progressão na coorte CBCIa é definida como atingir qualquer um dos critérios a seguir: (1) $\geq 20\%$ aumento na soma dos maiores diâmetros (SMD) em relação ao nadir em lesões alvo (por radiografia ou por dimensão externamente visível), (2) Nova ulceração de lesões alvo persistindo sem evidência de cicatrização durante pelo menos 2 semanas; (3) Novas lesões por radiografia ou exame físico; (4) Progressão de lesões não alvo por RECIST

†† Baseado na análise primária conduzida 9 meses após o recrutamento do último paciente

Tabela 2 - Resumo de eficácia avaliada pelo investigador: Pacientes passíveis de avaliação para eficácia*,†

Resultado	Análise primária		Atualização de 30 meses	
	CBCm (n = 33)	CBCIa (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCIa (n = 63)
Desfechos secundários				
Taxa de resposta objetiva (TRO)				
Respondedores	15 (45,5%)	38 (60,3%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
Resposta completa	0	20	0	20
Resposta parcial	15	18	16	18
Doença estável	15	15	14	15
Doença progressiva ‡	2	6	2	6
IC 95% para resposta total	(28,1%; 62,2%)	(47,2%; 71,7%)	(30,8%; 66,2%)	(47,2%; 71,7%)
Valor de p (unicaudal) ††	< 0,0001	< 0,0001	NA	NA
Duração de resposta (DR)				
Mediana de DR (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)
Sobrevida livre de progressão (SLP)				
Mediana de SLP (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)
Sobrevida global (SG)				
Mediana de SG (meses)	Não atingido	Não atingido	33,4	Não atingido
IC 95%	(13,86; NE)	(17,6; NE)	(18,1; NE)	(NE)

NA: não se aplica

NE: não estimável

*População passível de avaliação para eficácia é definida como todos os pacientes incluídos que receberam qualquer quantidade da droga em estudo e para os quais a interpretação do patologista independente sobre tecido de arquivo ou biópsia do período inicial foi compatível com CBC.

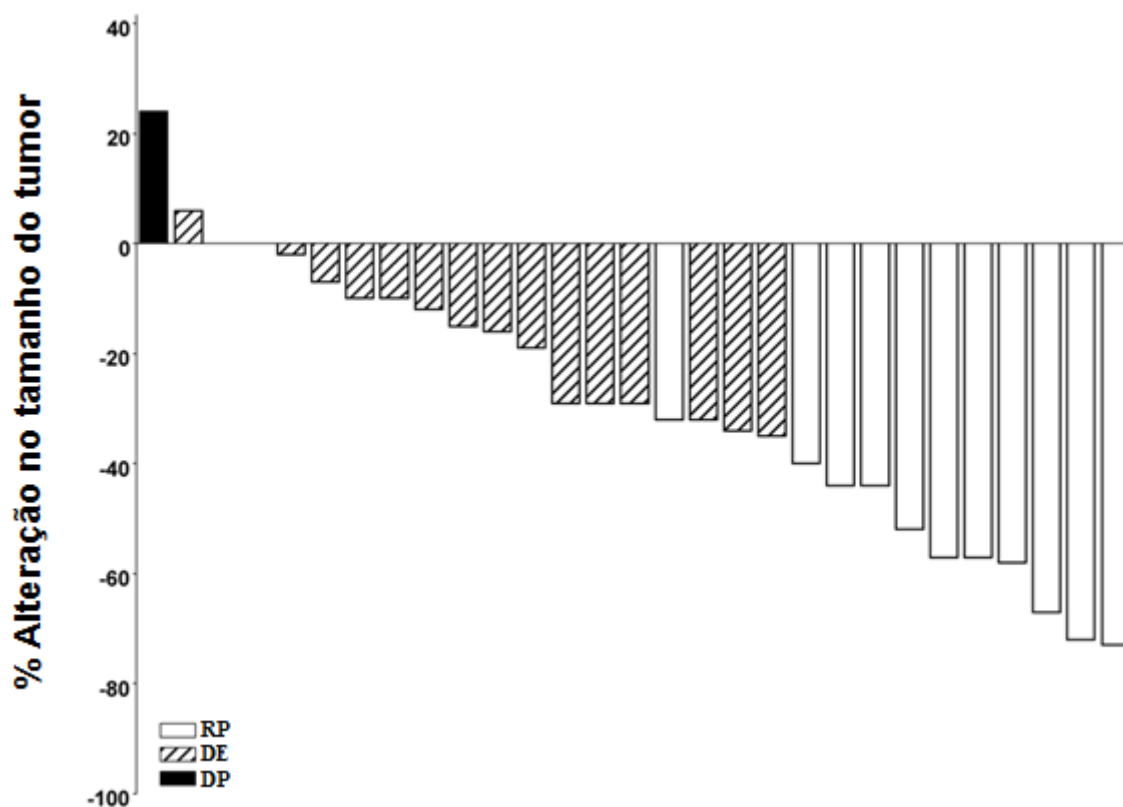
† Dados não passíveis de avaliação/em branco incluíram 1 paciente CBCm e 4 CBCla.

‡ Progressão na coorte CBCla é definida como atingir qualquer um dos critérios a seguir: (1) $\geq 20\%$ aumento na soma dos maiores diâmetros (SMD) em relação ao nadir em lesões alvo (por radiografia ou por dimensão externamente visível), (2) Nova ulceração de lesões alvo persistindo sem evidência de cicatrização durante pelo menos 2 semanas; (3) Novas lesões por radiografia ou exame físico; (4) Progressão de lesões não alvo por RECIST

†† Baseado na análise primária conduzida 9 meses após o recrutamento do último paciente

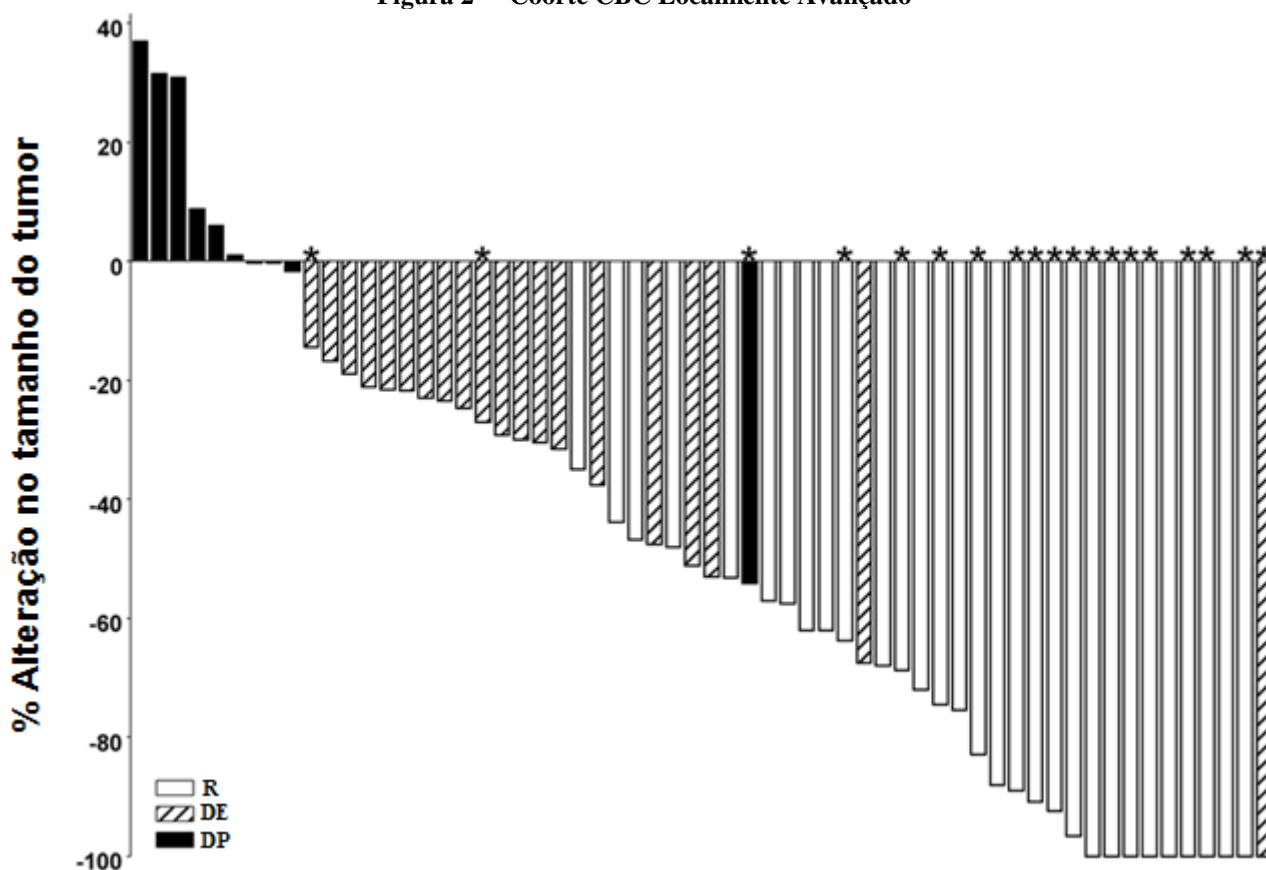
Os gráficos das Figuras 1 e 2 representam a avaliação do CIR para o acompanhamento de 12 meses através da demonstração de redução máxima no tamanho das lesões alvo para cada paciente. A maioria dos pacientes nas duas coortes apresentou redução de volume tumoral.

Figura 1 Coorte CBC Metastático



Nota: O tamanho do tumor é baseado na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo. DP = doença progressiva, DE = doença estável, RP = resposta parcial. Três pacientes apresentaram uma melhor alteração percentual em tamanho tumoral de 0; estes são representados por barras positivas mínimas na figura. Quatro pacientes foram excluídos da figura: 3 três pacientes com doença estável foram avaliados apenas por lesões não-alvo e 1 paciente não foi passível de avaliação.

Figura 2 Coorte CBC Localmente Avançado



Nota: O tamanho do tumor é baseado na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo. DP = doença progressiva, DE = doença estável, R = resposta, * = resolução completa de ulcerações. A avaliação de resposta foi baseada em um desfecho composto, definido conforme mencionado acima. Quatro pacientes não apresentavam medidas de lesão e não foram incluídos na figura.

No momento da análise primária, para CBCm, a maioria das respostas avaliadas pelo CIR (6 de 10 responsivos) ocorreu na semana 8 e respostas adicionais foram observadas em avaliações posteriores.

Para CBCla, a maioria das respostas avaliadas pelo CIR (14 de 27 responsivos) ocorreu na semana 8 e respostas adicionais foram observadas em avaliações posteriores. 54% dos pacientes CBCla (n = 63) apresentavam resposta histopatológica sem nenhuma evidência de CBC em 24 semanas.

Um estudo clínico fase II (MO25616), pós-aprovação, aberto, não comparativo e multicêntrico, foi conduzido com 1232 pacientes com carcinoma basocelular avançado (CBCa), incluindo pacientes passíveis de avaliação para eficácia e segurança com CBCla (n = 1119) ou CBCm (n = 96). CBCla foi definido como lesões cutâneas não adequadas para cirurgia (inoperáveis ou para os quais a cirurgia fosse resultar em deformidade substancial) e para os quais a radioterapia não fosse bem sucedida ou fosse contraindicada. CBCm foi definido como metástase distante, histologicamente confirmada. Antes da inclusão no estudo, o diagnóstico de CBC foi confirmado por histologia. Os pacientes foram tratados com uma dose diária de **Erivedge**[®] 150mg, administrada por via oral.

A idade mediana da população avaliada foi de 72 anos para todos os pacientes. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (57%), 8% apresentavam CBCm e 92% apresentavam CBCla. Para a coorte metastática, a maioria dos pacientes havia sido submetida a terapias prévias, incluindo cirurgia (91%), radioterapia (62%) e terapias sistêmicas (16%). Para a coorte localmente avançada, a maioria dos pacientes havia sido submetida a terapias prévias, incluindo cirurgia (85%), radioterapia (28%) e terapias sistêmicas (7%). A duração mediana de tratamento para todos os pacientes foi de 8.6 meses (intervalo de 0 a 44,1).

Entre os pacientes da população passível de avaliação para eficácia apresentando a doença mensurável e histologicamente confirmada, 68,5% e 36,9% responderam ao tratamento nas coortes CBCla e CBCm, respectivamente. Dos pacientes que apresentaram resposta confirmada (parcial ou completa), a mediana de Duração de Resposta foi de

23,0 meses (IC 95%: 20,4, 26,7) para a coorte CBCla e 13,9 meses (IC 95%: 9,2, NE) para a coorte CBCm. Foi atingida resposta completa em 4,8% dos pacientes na coorte CBCm e 33,4% na coorte CBCla.

Referências Bibliográficas:1. Clinical Study Report - SHH4476g: A pivotal phase II, multicenter, single-arm, two-cohort trial evaluating the efficacy and safety of GDC-0449 in patients with advanced basal cell carcinoma. Section 12.1.1, Protocol-A3. September 6, 2011. (CDS v.1.0).

2. Clinical Study Report no. 1065289 (Protocol MO25616) – A single-arm, open-label, Phase II, multicenter study to assess the safety of vismodegib (GDC-0449) in patients with locally advanced metastatic basal cell carcinoma. December 2015. (CDS v. 5.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Erivedge[®] é um inibidor de baixo peso molecular da via Hedgehog, disponível por via oral. A sinalização da via Hedgehog através da proteína transmembrana *Smoothed* (SMO) leva à ativação e localização nuclear de fatores de transcrição do oncogene associado ao glioma (GLI) e indução de genes alvo de Hedgehog. Muitos desses genes estão envolvidos na proliferação, sobrevivência e diferenciação. **Erivedge**[®] se liga e inibe a proteína SMO, impedindo a transdução do sinal Hedgehog.

Eletrofisiologia cardíaca

Não houve qualquer efeito de **Erivedge**[®] em doses terapêuticas sobre o intervalo QTc. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e controle ativo, em grupos paralelos, sobre QTc, indivíduos saudáveis receberam **Erivedge**[®] 150 mg a cada 24 horas durante 7 dias, placebo e uma dose oral única de moxifloxacino. Da mesma forma, **Erivedge**[®] não apresentou qualquer efeito relevante sobre outros parâmetros eletrocardiográficos (frequência cardíaca, intervalo PR, duração de QRS, morfologia de onda T ou onda U).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Erivedge[®] é um composto altamente permeável com baixa hidrossolubilidade (Classe BCS 2). A biodisponibilidade absoluta de dose única do vismodegibe é de 31,8%. A absorção é saturável, o que fica evidenciado pela ausência de aumento proporcional à dose na exposição após dose única de 270 mg e 540 mg de vismodegibe. Sob condições clinicamente relevantes (estado de equilíbrio dinâmico), a farmacocinética de vismodegibe não é afetada por alimentos. Portanto, vismodegibe pode ser administrado independentemente do horário das refeições.

Distribuição

O volume de distribuição do vismodegibe é baixo, variando de 16,4 a 26,6 L. A ligação *in vitro* de vismodegibe a proteínas plasmáticas humanas é alta (97%) em concentrações clinicamente relevantes. Vismodegibe se liga à albumina sérica humana e também à alfa-1-glicoproteína ácida (AGPA). A ligação *in vitro* à AGPA é saturável em concentrações clinicamente relevantes. A ligação *ex vivo* a proteínas plasmáticas em pacientes humanos é > 99%. As concentrações de vismodegibe são fortemente correlacionadas com os níveis AGPA, mostrando flutuações paralelas de AGPA e de droga total ao longo do tempo e níveis constantemente baixos de fármaco não ligado.

Metabolismo

Vismodegibe é lentamente eliminado por uma combinação de metabolismo e excreção do fármaco original. Vismodegibe é predominante no plasma, com concentrações representando mais de 98% do total de componentes circulantes relacionados à droga. Vias metabólicas de vismodegibe em humanos incluem oxidação, glicuronidação e uma clivagem de anel piridina incomum. Os dois metabólitos oxidativos mais abundantes recuperados nas fezes são produzidos *in vitro* por CYP2C9 e CYP3A4/5 recombinantes. CYP2C9 aparentemente contribui em parte para o metabolismo *in vivo* de vismodegibe.

Eliminação

Após uma única dose por via oral, vismodegibe apresenta um perfil farmacocinético exclusivo, com níveis plasmáticos sustentados e meia-vida terminal estimada de 12 dias.

Após administração contínua uma vez por dia, a farmacocinética de vismodegibe parece ser não-linear devido à saturação da ligação à proteína. Considerando a meia-vida da dose única, as concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio dinâmico nos pacientes são atingidas mais rapidamente do que o esperado (tipicamente dentro de

aproximadamente 7 dias de administração diária contínua) com acúmulo menor do que o esperado. A meia-vida aparente de vismodegibe em estado de equilíbrio é estimada em 4 dias com administração diária contínua.

Após administração oral da droga marcada radioativamente, vismodegibe é absorvido e lentamente eliminado por uma combinação de metabolismo e excreção do fármaco original, a maior parte do qual é recuperado nas fezes (82% da dose administrada), com 4,4% da dose administrada recuperada na urina. O vismodegibe e os produtos metabólicos associados são eliminados principalmente pela via hepática.

Farmacocinética em Populações Especiais

Pacientes pediátricos

Não existem dados em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Os dados em pacientes idosos são limitados. Em estudos clínicos com carcinoma basocelular avançado, aproximadamente 40% dos pacientes eram idosos (≥ 65 anos). A análise da farmacocinética populacional sugere que a idade não teve impacto clinicamente significativo sobre a concentração de vismodegibe em estado de equilíbrio dinâmico.

Gênero

Com base na análise farmacocinética populacional de dados combinados de 121 homens e 104 mulheres, o gênero não aparenta afetar a farmacocinética de vismodegibe.

Raça

Há dados limitados em pacientes não caucasianos. Uma vez que o número de indivíduos que não eram caucasianos correspondia a somente $< 3\%$ da população total (6 negros e 219 caucasianos), a raça não foi avaliada como uma covariável na análise farmacocinética populacional.

Insuficiência renal

A excreção renal de vismodegibe administrado por via oral é baixa ($< 5\%$). Portanto, é improvável que a insuficiência renal leve a moderada tenha efeito clinicamente significativo na farmacocinética de vismodegibe. Dados muito limitados estão disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave. Baseado na análise farmacocinética populacional de pacientes com insuficiência renal leve (índice de depuração da creatinina corrigido de 50 a 80 mL/min, $n = 58$), moderada (índice de depuração da creatinina corrigido de 30 a 50 mL/min, $n = 16$) e grave (índice de depuração da creatinina corrigido < 30 mL/min, $n = 1$), a função renal comprometida não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de vismodegibe.

Insuficiência hepática

As principais vias de eliminação de vismodegibe envolvem o metabolismo hepático e a secreção biliar/intestinal. No estudo clínico de indivíduos com insuficiência hepática (grau de insuficiência baseado nos níveis de AST e bilirrubinas totais (BT) dos indivíduos), os resultados demonstraram que nos pacientes com insuficiência hepática leve (critérios do NCI-ODWG [National Cancer Institute – organ dysfunction working group] para insuficiência hepática, $n = 8$), moderada (critérios do NCI-ODWG para insuficiência hepática, $n = 6$) e grave (critérios do NCI-ODWG para insuficiência hepática, $n = 3$), a farmacocinética de vismodegibe foi comparável à dos pacientes com função hepática normal ($n = 9$).

Critérios do NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group) para insuficiência hepática: leve ($BT \leq LSN$ (limite superior normal) e $AST > LSN$ ou $LSN < BT \leq 1,5 \times LSN$ e qualquer AST); moderada ($1,5 \times LSN < BT < 3 \times LSN$ e qualquer AST); grave ($3 \times LSN < BT < 10 \times LSN$ e qualquer AST).

Segurança Pré-Clínica

Toxicidade por repetição de dose

Em geral, a tolerabilidade a **Erivedge**[®] em estudos de toxicidade por repetição de dose em ratos e cães foi limitada por manifestações não específicas de toxicidade, incluindo diminuição de ganho de peso corporal e consumo de alimentos. Achados adicionais em exposições clinicamente relevantes incluem alterações fecais, espasmos ou tremores na musculatura esquelética, alopecia, inchaço, hiperqueratose folicular, inflamação nas almofadas das patas e aumento de colesterol LHL e HDL. Diminuição de hematócrito ou contagem de plaquetas foi observada em alguns cães com exposição clinicamente relevante. No entanto, não há evidências de efeito primário sobre a medula óssea em animais afetados.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade foram realizados utilizando camundongos e ratos. O potencial carcinogênico foi identificado apenas em ratos, limitando-se a tumores benignos do folículo piloso, incluindo pilomatrixomas e

queratoacantoma, respectivamente, $\geq 0,1$ vezes e $\geq 0,6$ vezes a ASC_{0-24h} da dose humana recomendada. Nenhum tumor maligno foi identificado em nenhuma das espécies testadas. Tumores benignos do folículo piloso não foram descritos em estudos clínicos com **Erivedge**[®]. A relevância deste achado para pacientes é incerta.

Mutagenicidade

Erivedge[®] não se demonstrou genotóxico após uma série de ensaios *in vitro* (teste de mutação Ames em Salmonella e Escherichia coli e ensaio de aberrações cromossômicas em linfócitos do sangue periférico humano) na presença ou ausência de sistemas de ativação metabólica.

Erivedge[®] não se demonstrou genotóxico em um ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea de rato, quando testado em dose única de até 2000 mg/kg (12000 mg/m², aproximadamente 120 vezes a dose recomendada para o ser humano com base na área de superfície corpórea).

Comprometimento da fertilidade

Em um estudo de fertilidade dedicado de 26 semanas com vismodegibe em ratos, não foram observados efeitos em órgãos reprodutivos de machos ou desfechos de fertilidade em 100 mg/kg/dia no final da fase de dosagem ou recuperação (correspondente a 1,3 vezes a ASC_{0-24h} do estado de equilíbrio na dose recomendada a humanos). Além disso, não foram observados efeitos nos órgãos reprodutivos de machos nos estudos gerais de toxicidade de até 26 semanas com vismodegibe em ratos e cães sexualmente maduros. O aumento do número de células germinativas em degeneração e hipospermia em cães sexualmente imaturos em ≥ 50 mg/kg/dia, nos estudos gerais de toxicidade de 4 semanas, foram de relação indeterminada com o vismodegibe.

Em um estudo de fertilidade dedicado de 26 semanas com vismodegibe em ratas, foram observados efeitos relacionados a vismodegibe em órgãos reprodutivos femininos em 100 mg/kg/dia imediatamente após a descontinuação do tratamento, incluindo a diminuição de implantes, aumento da perda percentual de pré-implantes e diminuição do número de ratas prenhes com embriões viáveis. Achados similares não foram observados após um período de recuperação de 16 semanas. Nenhuma alteração histopatológica correlativa foi observada. A exposição em ratas fêmeas em 100 mg/kg corresponde a 1,2 vezes a ASC_{0-24h} do estado de equilíbrio na dose recomendada a humanos. Além disso, foi observada diminuição do número de corpos lúteos em 100 mg/kg/dia no estudo geral de toxicidade de 26 semanas com vismodegibe e o efeito não foi revertido ao final do período de recuperação de 8 semanas.

Teratogenicidade

Em um estudo de desenvolvimento embrio-fetal em que ratas prenhes receberam vismodegibe diariamente durante a organogênese, vismodegibe atravessou a placenta e foi altamente tóxico para o feto. Malformações, incluindo anomalias crânio-faciais, períneo aberto e dedos fundidos e/ou ausentes foram observados nos fetos de matrizes que receberam 10 mg/kg/dia (correspondendo à exposição ASC_{0-24h} de 20% da estimada para a dose humana recomendada). A incidência em fetos de retardos ou variações e a ossificação incompleta ou não ossificação do esterno, centro de vértebras cervicais ou falanges proximais e garras também foi aumentada com a dose de 10 mg/kg/dia. Vismodegibe foi letal para o embrião em doses ≥ 60 mg/kg/dia (correspondente a uma exposição ASC_{0-24h} 2,8 vezes maior do que a da dose humana recomendada).

Efeitos no desenvolvimento pós-natal

Não foram realizados estudos dedicados para avaliar o potencial de vismodegibe afetar o desenvolvimento pós-natal. No entanto, efeitos irreversíveis observados em estudos de toxicidade com vismodegibe indicam um risco ao desenvolvimento pós-natal.

Achados em estudos de toxicidade com vismodegibe indicaram um risco de efeitos adversos durante o desenvolvimento pós-natal. A administração de vismodegibe em ratos resultou em alterações irreversíveis no crescimento dos dentes (degeneração/necrose de odontoblastos, formação de cistos cheios de líquido na polpa dentária, ossificação do canal da raiz e hemorragia) e fechamento da placa de crescimento epifisária.

Outros

Efeitos neurológicos caracterizados como abalos ou tremores de membros ou do corpo foram observados com alta frequência em estudos de toxicidade em ratos com vismodegibe. Essas observações se resolveram completamente com a descontinuação da administração e não foram associadas com achados microscópicos. Não foi determinado se esses efeitos foram mediados central ou periféricamente; no entanto, em um estudo de auto-radiografia de corpo total em ratos, a penetração de vismodegibe nos tecidos do sistema nervoso central foi baixa. Não foram observados sinais clínicos correspondentes em cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Erivedge[®] está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a vismodegibe ou a qualquer excipiente

contido na fórmula do medicamento.

Erivedge[®] está contraindicado a mulheres grávidas (vide item “Advertências e Precauções – Gravidez”).

Erivedge[®] está contraindicado a mulheres que estejam amamentando durante o tratamento e durante 24 meses após a última dose, por causa do seu potencial de provocar sérios defeitos no desenvolvimento de lactentes e crianças.

O uso de **Erivedge**[®] é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não cumprem o programa de prevenção de gravidez de **Erivedge**[®] (vide item “Advertências e Precauções – Contraceção”).

O uso de **Erivedge**[®] é contraindicado para homens que não cumprem o programa de prevenção de gravidez do **Erivedge**[®] (vide item “Advertências e Precauções – Contraceção”).

Erivedge[®] não deve ser coadministrado com erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*).

Categoria de risco na gravidez: X. Em estudo em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, e houve clara evidência de risco para o feto maior que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Material educativo

A fim de auxiliar os profissionais de saúde e pacientes a evitar exposição embrionária e fetal ao **Erivedge**[®], os materiais educativos para reforçar os potenciais riscos associados ao uso do medicamento estão também disponíveis em www.roche.com.br (material destinado aos Pacientes) e www.dialogoroche.com.br (material destinado aos Profissionais de Saúde).

Gerais

Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento

Erivedge[®] pode provocar óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento quando administrado a gestantes. Os inibidores da via Hedgehog, como o **Erivedge**[®], demonstraram-se embriotóxicos e/ou teratogênicos em várias espécies de animais e podem provocar defeitos da linha média, falta de dedos, e outras malformações irreversíveis no embrião ou feto em desenvolvimento.

Gravidez e lactação

Não existe nenhum estudo adequado ou bem controlado em gestantes utilizando **Erivedge**[®]. Foi demonstrado que vismodegibe é embriotóxico e teratogênico em animais. Devido ao seu papel chave na via hedgehog na embriogênese e aos efeitos conhecidos de vismodegibe sobre o desenvolvimento pré e pós-natal, mulheres com possibilidade de engravidar devem ser orientadas a evitar a gravidez durante o tratamento com **Erivedge**[®] e durante 24 meses após a última dose. Gestantes não devem utilizar **Erivedge**[®] por causa do risco de óbito embrio-fetal ou dos graves defeitos de nascimento que este medicamento pode provocar.

Critério de definição de mulher em idade fértil: mulher sexualmente madura; que menstruou em qualquer momento durante os últimos 12 meses consecutivos; que não tenha sofrido histerectomia ou ooforectomia bilateral, ou que não tenha confirmação médica de falência ovariana prematura permanente; que não tenha genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina; que se tornou amenorreica após terapia contra câncer, incluindo tratamento com **Erivedge**[®].

O profissional de saúde deverá orientar os pacientes para que eles entendam e reconheçam as condições sobre a prevenção de gravidez durante o tratamento com **Erivedge**[®].

Aconselhamento a pacientes do sexo feminino

Mulheres em idade fértil devem entender que:

- **Erivedge**[®] pode expor o feto a risco teratogênico;
- Ela não deve utilizar **Erivedge**[®] se estiver grávida ou planeja engravidar;
- Ela deve apresentar resultado negativo em um teste de gravidez realizado por um profissional de saúde nos 7 dias anteriores ao início do tratamento com **Erivedge**[®];
- Ela deve apresentar resultado negativo em um teste de gravidez mensal durante o tratamento, mesmo que a paciente se torne amenorreica;

- Ela não deverá engravidar enquanto estiver em tratamento com **Erivedge**[®] e por 24 meses após a última dose;
- Ela deverá ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes;
- Ela deve usar duas formas de contracepção recomendadas, a menos que se comprometa a não ter relação sexual (abstinência). Os métodos contraceptivos devem estar sendo usados no momento do início do tratamento, durante todo o tratamento com **Erivedge**[®] e por 24 meses após a última dose. (vide subitem "Contracepção").
- Ela deverá informar seu médico, durante o tratamento com **Erivedge**[®] ou até 24 meses após a última dose, se: engravidar ou, por alguma razão, achar que pode estar grávida; não apresentar um período menstrual esperado; parar de realizar a contracepção, a não ser que se comprometa a não ter relação sexual (abstinência); precisar trocar de contraceptivo durante o tratamento;
- Ela não deverá amamentar durante o tratamento com **Erivedge**[®] e por 24 meses após a última dose.

Aconselhamento a pacientes do sexo masculino

Vismodegibe está presente no sêmen. Para evitar a potencial exposição fetal durante a gravidez, pacientes do sexo masculino devem entender que:

- **Erivedge**[®] expõe o feto a risco teratogênico se o paciente realizar atividade sexual sem proteção com uma mulher grávida;
- Ele deverá sempre utilizar a contracepção recomendada (vide subitem "Contracepção");
- Ele deverá informar seu médico caso sua parceira do sexo feminino engravide durante o tratamento com **Erivedge**[®] ou durante os 3 meses após a última dose.

Contracepção

Pacientes do sexo feminino em idade fértil devem usar dois métodos contraceptivos recomendados, incluindo um método altamente efetivo e um método de barreira. Os métodos contraceptivos devem estar sendo usados no momento do início do tratamento, durante todo o tratamento com **Erivedge**[®] e por 24 meses após a última dose.

Pacientes do sexo masculino devem sempre usar preservativo (com espermicida, se disponível), mesmo após vasectomia, durante relações sexuais com mulheres durante o tratamento com **Erivedge**[®] e por 3 meses após a última dose.

Os métodos altamente efetivos recomendados são injeção hormonal de depósito, esterilização tubária, vasectomia e dispositivo intrauterino (DIU). Os métodos de barreira recomendados são qualquer preservativo masculino (com espermicida, se disponível) ou diafragma (com espermicida, se disponível).

Teste de gravidez

Em mulheres em idade fértil, deve-se realizar um teste de gravidez sob supervisão médica nos 7 dias anteriores ao início do tratamento com **Erivedge**[®] e mensalmente durante o tratamento. Testes de gravidez devem ter uma sensibilidade mínima de 25 mIU/mL, conforme disponibilidade local. Pacientes que apresentem amenorreia durante o tratamento com **Erivedge**[®] devem continuar realizando o teste mensal de gravidez durante o tratamento.

Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal

A fusão prematura das epífises (FPE) e a puberdade precoce foram relatadas em pacientes expostos ao **Erivedge**[®]. Em alguns casos de FPE, a fusão progrediu após a descontinuação do medicamento. Efeitos adversos irreversíveis sobre o crescimento dos dentes e fechamento prematuro da placa epifisária foram observados em ratos tratados com vismodegibe.

Lactantes e Amamentação

Não se sabe em que extensão vismodegibe é excretado no leite materno. Devido ao seu potencial de provocar defeitos sérios para o desenvolvimento em lactentes e crianças, vismodegibe é contraindicado em mulheres que estejam amamentando enquanto estiverem utilizando vismodegibe ativamente, ou se tiverem feito uso do produto nos últimos 24 meses.

Doação de sangue

Os pacientes não devem doar sangue nem hemoderivados enquanto estiverem em tratamento e durante 24 meses após a última dose de **Erivedge**[®].

Doação de sêmen

Pacientes do sexo masculino não devem doar sêmen enquanto estiverem em tratamento com **Erivedge**[®] e por até 3 meses após a última dose do medicamento.

Fertilidade

Erivedge[®] pode prejudicar a fertilidade (vide “Comprometimento da fertilidade” no item “Segurança pré-clínica” da seção 3. Características Farmacológicas”). Foi observada amenorreia em estudos clínicos em mulheres com possibilidade de engravidar. A reversibilidade do comprometimento da fertilidade é desconhecida. Estratégias para preservação da fertilidade devem ser discutidas com as mulheres com possibilidade de engravidar antes do início do tratamento com **Erivedge**[®].

Excipientes

As cápsulas de **Erivedge**[®] contêm lactose monoidratada. Pacientes com problema hereditário raro de intolerância a galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar esse medicamento.

Abuso e dependência do medicamento

Não há dados para relatar.

Capacidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas

Erivedge[®] tem mínima ou nenhuma influência na capacidade de dirigir veículos e usar máquinas.

Uso em Populações Especiais

Gravidez e lactação

Vide subitem “Geral” e item “Contraindicações”

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de **Erivedge**[®] em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) com CBC não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis em pacientes pediátricos com CBC. Devido às preocupações de segurança (vide item “Características farmacológicas - Efeitos no desenvolvimento pós-natal” e item “Advertências e precauções - Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento”), este medicamento não deve ser usado em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

A fusão prematura das epífises e a puberdade precoce foram relatadas em pacientes pediátricos expostos ao **Erivedge**[®] (vide itens “Advertências e Precauções - Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal”, “Reações Adversas”, e “Características Farmacológicas – Segurança Pré-Clínica”).

Uso Geriátrico

Do número total de pacientes em estudos clínicos de **Erivedge**[®] com carcinoma basocelular avançado, aproximadamente 40% dos pacientes tinham 65 anos ou mais e nenhuma diferença geral com relação à segurança e eficácia foi observada entre esses pacientes e os mais jovens.

Insuficiência Renal

Não foi conduzido nenhum estudo clínico dedicado à avaliação do efeito da insuficiência renal na farmacocinética de vismodegibe. Os resultados da análise farmacocinética na população não demonstraram nenhum impacto da insuficiência renal leve a moderada na farmacocinética de vismodegibe. Nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática

A farmacocinética, segurança e tolerabilidade de vismodegibe foram avaliadas em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave em estudo clínico dedicado, após múltiplas doses de vismodegibe. Os resultados demonstraram que não há impacto da insuficiência hepática na farmacocinética de vismodegibe. Nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave.

Até o momento, não há informações de que **Erivedge**[®] possa provocar *doping*.

Precauções adicionais

O paciente deve ser instruído a não compartilhar seu medicamento com outra pessoa. Quaisquer cápsulas não utilizadas ao final do tratamento devem ser imediatamente descartadas pelo paciente de acordo com os requerimentos locais.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Drogas que Inibem ou Induzem Enzimas Metabolizadoras

A eliminação do vismodegibe envolve múltiplas vias. O vismodegibe é excretado predominantemente como fármaco inalterado. Vários metabólitos menores são produzidos por múltiplas enzimas CYP450.

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegibe e inibidores de CYP450. Resultados do estudo clínico demonstraram que não há interação farmacocinética clinicamente significativa entre vismodegibe e fluconazol (um inibidor moderado de CYP2C9) ou itraconazol (um forte inibidor de CYP3A4) em voluntários saudáveis.

Não está previsto que indutores de CYP3A4 alterem a exposição sistêmica de vismodegibe porque concentrações plasmáticas similares de vismodegibe em estado de equilíbrio foram observadas em pacientes de estudos clínicos tratados concomitantemente com indutores de CYP3A4 (carbamazepina, modafinila, fenobarbital) e os tratados concomitantemente com inibidores de CYP3A4 (eritromicina, fluconazol).

Drogas que Inibem Sistemas de Transporte de Drogas

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegibe e inibidores de glicoproteína-P. Resultados do estudo clínico demonstraram que não há interação farmacocinética clinicamente significativa entre vismodegibe e itraconazol (um forte inibidor de glicoproteína-P) em voluntários saudáveis.

Drogas que afetam o pH gástrico

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegibe e agentes que aumentam o pH. Resultados do estudo clínico demonstraram que não há interação farmacocinética clinicamente significativa entre vismodegibe e rabeprazol (um inibidor de bomba de prótons) em voluntários saudáveis.

Efeitos do Vismodegibe sobre Outras Drogas

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegibe e substratos de CYP450. Resultados do estudo de interação droga-droga conduzido em pacientes com câncer demonstraram que não há interação farmacocinética clinicamente significativa entre vismodegibe e rosiglitazona (um substrato de CYP2C8). Dessa forma, a inibição das enzimas CYP por vismodegibe pode ser excluída.

Resultados do estudo de interação droga-droga conduzido em pacientes com câncer demonstraram que não há interação farmacocinética clinicamente significativa entre vismodegibe e os contraceptivos orais etinilestradiol e noretindrona. No entanto, o estudo de interação teve apenas 7 dias de duração e não é possível descartar que o tratamento prolongado vismodegibe seja um indutor de enzimas que metabolizam contraceptivos esteroides. Esta indução pode levar a uma diminuição na exposição sistêmica do contraceptivo esteroide e, portanto, reduzir a eficácia contraceptiva.

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegibe e substratos de BCRP (proteína de resistência de câncer de mama). Dados *in vitro* indicam que vismodegibe é um inibidor do transportador BCRP. No entanto, as concentrações *in vitro*, nas quais a inibição ocorreu, são significativamente maiores do que as concentrações de vismodegibe livre, quando observado em pacientes. Dados de interação *in vivo* não estão disponíveis. Não é possível desconsiderar que vismodegibe possa originar um aumento na exposição de medicamentos transportados por essa proteína, como rosuvastatina, topotecana e sulfasalazina. Administração concomitante deve ser realizada com cautela e um ajuste de dose pode ser necessário.

In vitro, vismodegibe é um inibidor de OATP1B1. Não é possível descartar que vismodegibe possa aumentar a exposição a substratos de OATP1B1, como bosentana, ezetimiba, glibenclamida, repaglinida, valsartana e estatinas. É necessário ter cautela caso vismodegibe seja administrado em combinação com qualquer estatina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Erivedge[®] em cápsulas duras deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15 e 30°C.

Mantenha o frasco bem fechado para proteger o medicamento da umidade.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Aspecto físico

Erivedge[®] é apresentado em cápsulas gelatinosas duras de 150mg, com um corpo róseo opaco com a inscrição “150 mg” impressa em preto e uma tampa cinzenta opaca com a inscrição “VISMO” impressa em preto, contendo 150 mg de vismodegibe.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose habitual

A dose diária recomendada de **Erivedge**[®] é de 150 mg.

Erivedge[®] deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimento. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras e não devem ser abertas nem trituradas em hipótese alguma.

O tratamento com **Erivedge**[®] deve ser mantido até a progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. Interrupções de tratamento de até 4 semanas foram permitidas com base na tolerabilidade individual.

O benefício de continuar o tratamento deve ser avaliado regularmente, sendo que a duração ideal da terapia varia para cada paciente.

Dose perdida

Caso uma dose planejada de **Erivedge**[®] seja perdida, os pacientes devem ser orientados a não tomar aquela dose, e sim reiniciarem a administração com a próxima dose programada.

Instruções Posológicas Especiais

Uso geriátrico

Não é necessário nenhum ajuste de dose de **Erivedge**[®] para pacientes ≥ 65 anos de idade.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Erivedge**[®] não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (<18 anos) (vide itens "Características farmacológicas - Efeitos no desenvolvimento pós-natal" e "Advertências e Precauções - Uso em Populações Especiais").

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência renal grave devem ser cuidadosamente monitorados para reações adversas.

Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

A segurança de **Erivedge**[®] foi avaliada em >2.300 pacientes e voluntários saudáveis em estudos clínicos. Os dados a seguir são referentes a pacientes com carcinoma basocelular avançado tratados em estudos de fases 1 e 2 abertos e estudo de pós aprovação com pelo menos uma dose de **Erivedge**[®] em monoterapia, em doses ≥ 150 mg. Doses >150mg não resultaram em concentrações plasmáticas mais elevadas nos estudos clínicos e pacientes com doses >150 mg foram incluídos na análise. A idade mediana desses pacientes foi de 61 anos (intervalo de 21 a 101), 100% eram brancos (incluindo hispânicos), e 65% eram homens. A duração mediana do tratamento foi de aproximadamente 12,7 meses (intervalo de 0,7 a 65,9 meses).

Adicionalmente, um estudo de pós-aprovação avaliou a segurança de **Erivedge**[®] em 1215 pacientes tratados com CBCa.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) de ensaios clínicos (Tabela 3) são listadas pelo Sistema de Classe de Órgãos (SOC) MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 3 – Resumo das reações adversas muito comuns e comuns em pacientes com CBC avançado tratados com Erivedge[®] em estudos clínicos

Termo Preferido MedDRA	Pacientes CBCa (n = 138)	
	Qualquer grau* (%)	Frequência
Distúrbios gastrintestinais		
Náuseas	48 (34,8%)	Muito comum
Diarreia	46 (33,3%)	Muito comum
Constipação	32 (23,2%)	Muito comum
Vômitos	23 (16,7%)	Muito comum
Dispepsia	15 (10,9%)	Muito comum

Dor abdominal	9 (6,5%)	Comum
Dor abdominal superior	8 (5,8%)	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	65 (47,1%)	Muito comum
Astenia	12 (8,7%)	Comum
Exames complementares de diagnóstico		
Redução de peso	69 (50,0%)	Muito comum
Aumento de enzimas hepáticas**	8 (5,8%)	Comum
Aumento de creatinina fosfoquinase sanguínea	3 (2,2%)	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Redução do apetite	41 (29,7%)	Muito comum
Desidratação	7 (5,1%)	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Espasmos musculares	103 (74,6%)	Muito comum
Artralgia	23 (16,7%)	Muito comum
Dor nas extremidades	14 (10,1%)	Muito comum
Dor nas costas	13 (9,4%)	Comum
Dor musculoesquelética no peito	11 (8,0%)	Comum
Mialgia	10 (7,2%)	Comum
Dor no flanco	5 (3,6%)	Comum
Dor musculoesquelética	5 (3,6%)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Disgeusia	81 (58,7%)	Muito comum
Ageusia	15 (10,9%)	Muito comum
Hipogeusia	12 (8,7%)	Comum
Distúrbios reprodutivos e mamários		
Amenorreia***	3 (30%)	Muito comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Alopecia	91 (65,9%)	Muito comum
Madarose	7 (5,1%)	Comum
Crescimento anormal de pêlos	6 (4,3%)	Comum

MedDRA: Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.

* NCI-CTCAE v3.0 (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events): critério comum de terminologia para reações adversas.

** O aumento de enzimas hepáticas inclui os seguintes termos preferíveis para os eventos adversos relatados: aumento de enzimas hepáticas, aumento de aspartato aminotransferase (AST), anormalidade no teste de função hepática, aumento de fosfatase alcalina no sangue, aumento de gama-glutamil transferase (GGT) e aumento de bilirrubina no sangue.

*** Dos 138 pacientes com CBC avançado, 10 eram mulheres com possibilidade de engravidar. Dentre essas mulheres, observou-se amenorreia em 3 pacientes (30%).

Tabela 4 – Resumo das reações adversas de graus 3 e 4 em pacientes tratados com Erivedge® em estudos clínicos

Termo Preferido MedDRA	Pacientes CBCa (n = 138)	
	Grau 3* (%)	Grau 4* (%)
Distúrbios gastrintestinais		
Diarreia	3 (2,2%)	0
Dor abdominal	1 (0,7%)	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Fadiga	8 (5,8%)	1 (0,7%)
Astenia	3 (2,2%)	0
Exames complementares de diagnóstico		
Redução de peso	14 (10,1%)	0

Aumento de enzimas hepáticas**	2 (1,4%)	0
Aumento de creatinina fosfoquinase sanguínea	0	2 (1,4%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Redução do apetite	3 (2,2%)	0
Desidratação	2 (1,4%)	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Espasmos musculares	7 (5,1%)	0
Artralgia	1 (0,7%)	0
Dor nas extremidades	1 (0,7%)	0
Dor nas costas	2 (1,4%)	0
Mialgia	1 (0,7%)	0
Distúrbios reprodutivos e mamários		
Amenorreia***	2 (20%)	0

* NCI-CTCAE v3.0.

** O aumento de enzimas hepáticas inclui os seguintes termos preferíveis para os eventos adversos relatados: aumento de enzimas hepáticas, aumento de aspartato aminotransferase (AST), anormalidade no teste de função hepática, aumento de fosfatase alcalina no sangue, aumento de gama-glutamil transferase (GGT) e aumento de bilirrubina no sangue.

*** Dos 138 pacientes com CBC avançado, 10 eram mulheres com possibilidade de engravidar. Dentre essas mulheres, observou-se amenorreia grau 3 em 2 pacientes (20%).

Em geral, o perfil de segurança observado foi compatível tanto para pacientes com CBC metastático quanto CBC localmente avançado, conforme descrito anteriormente.

Alterações laboratoriais

Entre os 138 pacientes com CBC localmente avançado, as alterações em parâmetros laboratoriais de Grau 3 pós-período inicial foram incomuns, ocorrendo em <5%, e não houve nenhuma alteração laboratorial de Grau 4. Alterações laboratoriais (n>1) que mudaram do valor inicial até Grau 3 foram: redução de sódio (n = 7), redução de potássio (n = 2) e ureia elevada (n = 3).

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas com a exposição à droga após a comercialização de **Erivedge**[®] (Tabela 5), com base em relatórios de Estudos Iniciados pelo Investigador e casos de literatura:

Tabela 5 – Reações adversas ao medicamento Experiência pós-comercialização

Termo Preferido MedDRA	Frequência
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Fusão prematura das epífises ¹	Desconhecida
Distúrbios endócrinos	
Puberdade precoce ²	Desconhecida
Distúrbios hepatobiliares	
Lesão hepática induzida por medicamentos	Desconhecida
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica	Desconhecida
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	Desconhecida
Pustulose exantemática generalizada aguda	Desconhecida

¹Vide itens “Advertências e Precauções – Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal e Uso em Populações Especiais” e “Características Farmacológicas – Segurança Não-Clínica”

² Vide itens “Advertências e Precauções – Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal e Uso pediátrico”

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa..

10. SUPERDOSE

Erivedge[®] foi administrado em doses 3,6 vezes maiores do que a dose diária recomendada de 150 mg. Não foram observados aumentos em níveis plasmáticos da droga nem de toxicidade.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0664

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ n° 6942

Fabricado por Patheon Inc., Mississauga, Canadá

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 – CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 10/11/2020.

CDS 10.0A_Prof



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	01/03/13	0155910/13-9	1458 - MEDICAMEN TO NOVO - Registro de Medicamento Novo	03/10/16	Não aplicável. Nova bula.	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
24/02/17	0312391/17-0	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/16	2595732/16-5	1432 - MEDICAMEN TO NOVO - Aditamento	12/12/16	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções <u>Bula do paciente:</u> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar esse medicamento?	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
09/03/2018	0187442/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2018	0187442/18-0	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2018	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas <u>Bula do paciente:</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28

							- O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
12/06/2018	0468017/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2017	0173662/17-9	10218 - MEDICAMEN TO NOVO - Ampliação do prazo de validade	04/06/2018	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
13/09/2018	0894783/18-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2018	0894783/18-0	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2018	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Reações adversas <u>Bula do paciente:</u> - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
19/12/2019	3514027/19-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2019	3514027/19-5	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2019	<u>Bula do profissional de saúde:</u> - Advertências e precauções - Reações adversas <u>Bula do paciente:</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28

10/11/2020	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/11/2020	Não disponível	10451 - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/11/2020	<p><u>Bula do profissional de saúde:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Advertências e precauções - Reações adversas <p><u>Bula do paciente:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O que devo saber antes de usar este medicamento? 	VP/VPS	150 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
------------	----------------	--	------------	----------------	---	------------	---	--------	---

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde