



# Odomzo<sup>®</sup>

(sonidegib cápsulas 200 mg)

## Información de prescripción

Odomzo<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado que no es susceptible a la cirugía curativa ni a radioterapia.<sup>1</sup>

Es necesario notificar los acontecimientos adversos:<sup>1</sup>

Los formularios de notificación se hallarán en:

<https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>

Los acontecimientos adversos deben notificarse a Sun Pharma a través de [drugsafety@sunpharma.com](mailto:drugsafety@sunpharma.com)



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Odomzo 200 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 200 mg de sonidegib (como fosfato).

### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 38,6 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 4.1.

## 3. DATOS CLÍNICOS

### 3.1 Indicaciones terapéuticas

Odomzo está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular (CBC) localmente avanzado que no es susceptible a la cirugía curativa ni a radioterapia.

### 3.2 Posología y forma de administración

Odomzo debe ser prescrito únicamente por o bajo la supervisión de un especialista experimentado en el manejo de la indicación aprobada.

#### Posología

La dosis recomendada es de 200 mg de sonidegib administrados vía oral.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se desarrolle una toxicidad inaceptable.

Modificación de la dosis ante elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CK) y aparición de reacciones adversas relacionadas con los músculos.

Cuando aumenten las CK o se manifiesten reacciones adversas relacionadas con los músculos puede ser necesaria una interrupción temporal y/o reducción de la dosis de Odomzo.

La tabla 1 resume las recomendaciones para la interrupción y/o reducción de la dosis del tratamiento de Odomzo en el manejo de los aumentos sintomáticos de CK y aparición de reacciones adversas relacionadas con los músculos (tales como mialgia, miopatía, y/o espasmo).

**Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada y manejo de los aumentos sintomáticos de CK y aparición de reacciones adversas relacionadas con los músculos**

Gravedad del aumento de CK	Modificaciones de la dosis* y recomendaciones de tratamiento
Grado 1 [aumento de CK >ULN – 2,5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continuar el tratamiento a la misma dosis y controlar semanalmente los niveles de CK hasta que regresen al nivel basal y a partir de aquí mensualmente. Controlar la evolución de los síntomas musculares hasta la reversión al nivel basal.</li> <li>Comprobar regularmente la función renal (creatinina sérica) y asegurar que el paciente esté adecuadamente hidratado.</li> </ul>
Grado 2 <b>sin</b> insuficiencia renal (Cr sérica ≤ ULN) [aumento de CK >2,5 x ULN - 5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento y controlar semanalmente los niveles de CK hasta que regresen al nivel basal.</li> <li>Controlar la evolución de los síntomas musculares hasta la reversión al nivel basal. Una vez resuelto, reanudar el tratamiento al mismo nivel de dosis y a partir de aquí determinar la CK mensualmente.</li> <li>Comprobar regularmente la función renal (creatinina sérica) y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado.</li> <li>Si los síntomas reaparecen, interrumpir el tratamiento hasta la reversión al nivel basal. Readministrar sonidegib a 200 mg cada dos días y seguir las mismas recomendaciones de vigilancia. Si los síntomas persisten a pesar de la administración en días alternos, considerar la retirada del tratamiento.</li> </ul>
Grado 3 o 4 <b>sin</b> insuficiencia renal (Cr sérica ≤ ULN) [Grado 3 (aumento CK >5 x ULN - 10 x ULN)] [Grado 4 (aumento CK >10 x ULN)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrumpir el tratamiento y controlar semanalmente los niveles de CK hasta que regresen al nivel basal. Controlar la evolución de los síntomas musculares hasta la reversión al nivel basal.</li> <li>Comprobar regularmente la función renal (creatinina sérica) y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado.</li> <li>Si la función renal <b>no está afectada</b> y la CK regresa al valor basal, considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento a 200 mg administrados en días alternos. Los niveles de CK se deben determinar semanalmente durante 2 meses después de la readministración de sonidegib y a partir de aquí mensualmente.</li> </ul>
Grado 2, 3 o 4 <b>con</b> insuficiencia renal (Cr sérica > ULN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si la función renal <b>está afectada</b>, interrumpir el tratamiento y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado y evaluar otras posibles causas secundarias de insuficiencia renal.</li> <li>Controlar semanalmente los niveles de CK y creatinina sérica hasta que regresen al nivel basal. Controlar la evolución de los síntomas musculares hasta la reversión al nivel basal.</li> <li>Si los niveles de CK y creatinina sérica vuelven al valor basal considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento a 200 mg administrados en días alternos y determinar semanalmente los niveles de CK durante 2 meses y a partir de aquí mensualmente; por el contrario interrumpir el tratamiento permanentemente.</li> </ul>

\* Las recomendaciones para modificar la dosis que figuran en la tabla anterior se basan en los Criterios Terminológicos Comunes para la clasificación de Acontecimientos Adversos (CTCAE) v4.03, desarrollado por el “National Cancer Institute” (EE.UU). El CTCAE es una clasificación estandarizada de acontecimientos adversos que se utiliza para evaluar medicamentos antineoplásicos.

Cr: creatinina; ULN: límite superior de la normalidad

#### Otras modificaciones de la dosis

El manejo de las reacciones adversas graves o intolerables puede requerir la interrupción temporal de la dosis (con o sin una reducción posterior de la dosis) o suspensión. Cuando se requiera interrupción de la dosis, considerar reanudar el tratamiento con Odomzo a la misma dosis después de la resolución de la reacción adversa a ≤ grado 1.

Si se requiere reducción de la dosis, se administrará a dosis de 200 mg en días alternos. Si se produce la misma reacción adversa después del cambio de administración a días alternos y no se produce mejoría, considerar interrumpir el tratamiento con Odomzo.

Debido a la larga vida media de sonidegib, el pleno efecto de una interrupción o de un ajuste de la dosis de sonidegib en varios efectos adversos se espera que ocurra en general después de unas semanas (ver Ficha Técnica completa).

### Duración del tratamiento

En los estudios clínicos se continuó el tratamiento con Odomzo hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Se permitieron interrupciones de tratamiento de hasta 3 semanas de acuerdo a la tolerabilidad individual.

Se debe valorar regularmente el beneficio del tratamiento continuado, con la duración óptima del tratamiento que varía de forma individual para cada paciente.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado sonidegib en un estudio farmacocinético dedicado a pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los datos disponibles, la eliminación renal de sonidegib es insignificante. Un análisis farmacocinético poblacional no mostró ninguna influencia significativa de la insuficiencia renal de leve a moderada sobre el aclaramiento aparente (CL/F) de sonidegib, sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver Ficha Técnica completa). No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver Ficha Técnica completa).

#### *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)*

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes a partir de 65 años de edad no sugieren que sea necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes (ver Ficha Técnica completa).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Odomzo en niños y adolescentes menores de 18 años con carcinoma basocelular. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Odomzo es un medicamento de administración por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras. No se deben masticar ni triturar. No se deben abrir las cápsulas debido al riesgo de teratogenicidad (ver Ficha Técnica completa).

Odomzo se debe tomar como mínimo dos horas después de una comida y al menos una hora antes de la siguiente comida para prevenir el aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas debidas a una mayor exposición de sonidegib cuando se toma con comidas (ver Ficha Técnica completa). Si se producen vómitos durante el curso del tratamiento, no se permite una redosificación del paciente antes de la siguiente dosis prescrita.

Si se olvida una dosis, se la debe tomar tan pronto como se dé cuenta, a no ser que hayan transcurrido más de seis horas desde la hora establecida; en este caso, el paciente se debe esperar y tomar la siguiente dosis prescrita.

### **3.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

Embarazo y lactancia (ver secciones 3.4 y 3.6).

Mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo (ver secciones 3.4 y 3.6).

### **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones adversas relacionadas con los músculos

En el ensayo pivotal de fase II, se observaron espasmos musculares, mialgia, miopatía y casos de elevaciones de CK. La mayoría de los pacientes tratados con Odomzo 200 mg al día que padecieron elevaciones de CK de grado 2 o superiores, desarrollaron síntomas musculares antes de las mencionadas elevaciones. Para la mayoría de los pacientes, los síntomas musculares y las elevaciones de CK se resolvieron con un manejo adecuado.

Se debe informar a todos los pacientes que inician el tratamiento con Odomzo del riesgo de reacciones adversas relacionadas con los músculos, incluida la posibilidad de rabdomiolisis. Se les debe instruir para que notifiquen rápidamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable que aparezca durante el tratamiento con Odomzo o si los síntomas persisten después de interrumpir el tratamiento.

Se deben controlar los niveles de CK antes de iniciar el tratamiento y cuando esté clínicamente indicado después de iniciarlo, p.ej. si se notifican síntomas relacionados con los músculos. Si se detecta aumento de CK clínicamente notable, se debe evaluar la función renal (ver sección 3.2).

Se deben seguir las directrices de interrupción o modificación de la dosis (ver sección 3.2). Se debe considerar la posibilidad de manejar los aumentos de CK de grado elevado utilizando tratamiento de apoyo, incluyendo hidratación adecuada, de acuerdo con la práctica médica y las directrices terapéuticas estándares locales.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en cuanto a los síntomas relacionados con los músculos si Odomzo se utiliza en combinación con ciertos medicamentos que pueden incrementar el riesgo potencial de desarrollar toxicidad muscular (p.ej. inhibidores del CYP3A4, cloroquina, hidroxiclороquina, derivados del ácido fólico, penicilamina, zidovudina, niacina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (ver sección 3.5).

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con trastornos neuromusculares (p.ej. miopatías inflamatorias, distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal) debido a un riesgo incrementado de toxicidad muscular.

#### Muerte embriofetal o anomalías congénitas graves

Odomzo puede causar muerte embriofetal o anomalías congénitas graves cuando se administra a mujeres embarazadas. De acuerdo con el mecanismo de acción, en estudios en animales, sonidegib ha mostrado ser teratogénico y fetotóxico. Las mujeres en tratamiento con Odomzo no deben estar embarazadas o quedarse embarazadas durante el tratamiento ni en los 20 meses posteriores a la finalización del mismo.

#### Criterios que definen a una mujer en edad fértil

Una mujer en edad fértil se define en el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo como una mujer madura sexualmente que

- ha menstruado en algún momento durante los 12 meses previos consecutivos,
- no ha sido sometida a una histerectomía o ooforectomía bilateral, o que no se ha confirmado medicamente insuficiencia ovárica prematura permanente,
- no tiene genotipo XY, síndrome de Turner o agenesis uterina,
- se vuelve amenorréica tras un tratamiento anticancerígeno, incluido el tratamiento con Odomzo.

#### Recomendaciones

##### Para mujeres en edad fértil

Odomzo está contraindicado en mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo. Una mujer en edad fértil debe entender que:

- Odomzo presenta un riesgo teratogénico para el feto.
- No debe tomar Odomzo si está embarazada o planea estarlo.
- Debe presentar una prueba de embarazo negativa, realizada por un profesional sanitario en los 7 días anteriores a iniciar el tratamiento con Odomzo.
- Debe presentar mensualmente una prueba de embarazo negativa durante el tratamiento, aunque se haya vuelto amenorréica.
- No debe quedarse embarazada mientras esté tomando Odomzo y durante los 20 meses posteriores a su última dosis.
- Debe ser capaz de cumplir con medidas anticonceptivas eficaces.
- Debe utilizar 2 de los métodos anticonceptivos recomendados (ver más abajo la sección “Anticoncepción” y la sección 3.6) mientras esté tomando Odomzo, a no ser que se comprometa a no tener relaciones sexuales (abstinencia).
- Debe informar a su profesional sanitario si le ocurre algo de lo descrito a continuación durante el tratamiento y durante los 20 meses posteriores a su última dosis:
  - si se queda embarazada o cree por algún motivo que pueda estar embarazada,
  - si echa en falta su periodo menstrual esperado,
  - si interrumpe el uso de anticonceptivos a no ser que se comprometa a no tener relaciones sexuales (abstinencia),
  - si necesita cambiar el anticonceptivo.
- No debe dar el pecho a su hijo mientras esté tomando Odomzo y durante los 20 meses posteriores a su última dosis.

##### Para varones

Sonidegib puede pasar a través del espermatozoides. Para evitar una potencial exposición fetal durante el embarazo, un paciente de sexo masculino debe entender que:

- Odomzo presenta un riesgo teratogénico para el feto si mantiene una relación sexual sin protección con una mujer embarazada.
- Debe utilizar siempre el anticonceptivo recomendado (ver más abajo la sección “Anticoncepción” y la sección 3.6).
- Debe informar a su profesional sanitario si su pareja de sexo femenino se queda embarazada mientras está tomando Odomzo o durante los 6 meses posteriores a su última dosis.

##### Para profesionales sanitarios

Los profesionales sanitarios deben educar a los pacientes de manera que entiendan y conozcan todas las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo.

## Anticoncepción

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos de los métodos anticonceptivos recomendados, incluido un método altamente efectivo y un método de barrera, mientras estén tomando Odomzo y durante 20 meses tras finalizar el tratamiento (ver sección 3.6).

### Varones

Los pacientes varones, incluidos los que han sufrido una vasectomía, deben utilizar siempre un preservativo (con espermicida, si está disponible) cuando mantengan relaciones sexuales con una pareja de sexo femenino mientras estén tomando Odomzo y durante 6 meses tras finalizar el tratamiento (ver sección 3.6 y Ficha Técnica completa).

### Prueba de embarazo

Se debe establecer la situación de embarazo de la mujer en edad fértil en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Odomzo y mensualmente durante el tratamiento mediante una prueba realizada por un profesional sanitario. Las pruebas de embarazo deben tener una sensibilidad mínima de 25 mUI/ml según disponibilidad local. En caso de embarazo, no se debe iniciar el tratamiento. En caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Odomzo (ver Ficha Técnica completa). Las pacientes que presenten amenorrea durante el tratamiento con Odomzo deben continuar realizando las pruebas de embarazo mensuales mientras estén en tratamiento.

### Restricción de prescripción y dispensación para mujeres con potencial de quedar embarazadas

La prescripción y dispensación inicial de Odomzo se debe realizar en los 7 días posteriores a una prueba de embarazo negativa. Las prescripciones de Odomzo se deben limitar a 30 días de tratamiento, requiriendo una nueva prescripción para continuar con el mismo.

### Material informativo

Con el fin de ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes a evitar la exposición embrionaria y fetal a Odomzo, el Titular de la Autorización de Comercialización proporcionará materiales informativos (Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo) para reforzar el riesgo potencial asociado con el uso del medicamento.

### Donación de sangre

Se debe instruir a los pacientes para que no donen sangre mientras estén tomando Odomzo y durante un mínimo de 20 meses tras finalizar el tratamiento.

### Donación de esperma

Los pacientes varones no deben donar esperma mientras estén tomando Odomzo y durante un mínimo de 6 meses tras finalizar el tratamiento.

### Fusión prematura de las epífisis

Se han notificado casos de fusión prematura de las epífisis en pacientes pediátricos expuestos a inhibidores de la vía de señalización de Hedgehog (Hh). En algunos casos, la fusión progresó tras suspenderse la administración del fármaco (ver sección 3.8).

### Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores potentes del CYP (p.ej. rifampicina, carbamacepina o fenitoina), ya que no se puede excluir un riesgo de disminución de la concentración plasmática y descenso de la eficacia de sonidegib (ver también sección 3.5).

### Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEcu)

Los pacientes con CBC avanzado presentan un mayor riesgo de desarrollar CCEcu. Se han notificado casos de CCEcu en pacientes con CBC avanzado tratados con Odomzo. No se ha determinado si el CCEcu está relacionado con el tratamiento con Odomzo. Por lo tanto, se debe controlar a todos los pacientes de forma rutinaria mientras estén tomando Odomzo, y el CCEcu se debe tratar de acuerdo con el tratamiento estándar.

### Precauciones adicionales

Se debe instruir a los pacientes para que nunca den este medicamento a otra persona. La eliminación de cualquier cápsula que quede sin utilizar al final del tratamiento, la realizará el paciente inmediatamente de acuerdo con la normativa local (p.ej. devolviendo las cápsulas a su médico o farmacéutico).

## Excipientes

Las cápsulas de Odomzo contienen lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Sonidegib se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, y la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 puede aumentar o disminuir significativamente las concentraciones de sonidegib.

### Agentes que pueden aumentar la concentración plasmática de sonidegib

En sujetos sanos, la administración simultánea de una dosis única de 800 mg de sonidegib con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente del CYP3A, produjo valores de AUC y C<sub>max</sub> de sonidegib que eran 2,25 y 1,49 veces más elevados, respectivamente, comparado con los valores obtenidos con sonidegib solo. La duración prolongada del uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej. más de 14 días) dará lugar a aumento mayor de la exposición a sonidegib, de acuerdo con la simulación. Si se requiere el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe reducir la dosis de sonidegib a 200 mg en días alternos. Los inhibidores potentes del CYP3A incluyen, pero no están limitados a ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y nefazodona. Se deben monitorizar los pacientes cuidadosamente en cuanto a las reacciones adversas si uno de estos agentes se utiliza junto con sonidegib.

### Agentes que pueden disminuir la concentración plasmática de sonidegib

En sujetos sanos, la administración simultánea de una dosis única de 800 mg de sonidegib con rifampicina (600 mg al día durante 14 días), un inductor potente del CYP3A, produjo un descenso del 72% y 54% en los valores del AUC y C<sub>max</sub> de sonidegib, respectivamente, comparado con sonidegib solo. La administración simultánea de sonidegib con inductores potentes del CYP3A disminuye la concentración plasmática de sonidegib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A; esto incluye, pero no está limitado a, carbamacepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se debe utilizar de forma concomitante un inductor potente del CYP3A4 con sonidegib, se debe considerar la posibilidad de aumentar la dosis diaria de sonidegib hasta 400-800 mg. Según los datos farmacodinámicos, se prevé que esta dosis de sonidegib ajuste el valor del AUC al intervalo observado sin inductores cuando el tratamiento concomitante con el inductor no es más largo de 14 días. No se recomienda un tratamiento concomitante más largo con el inductor ya que disminuirá la exposición a sonidegib y esto puede comprometer la eficacia. Si el inductor potente se retira, se debe reinstaurar la dosis de sonidegib utilizada antes del inicio del inductor potente.

Resultados de un estudio clínico demostraron una variación en la exposición de sonidegib (disminución de un 32% y 38% en AUC y C<sub>max</sub>) tras la administración de una dosis única de 200 mg de Odomzo con 40 mg al día de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) durante 6 días en voluntarios sanos. No se espera que esta interacción sea clínicamente significativa.

### Efectos de sonidegib sobre otros medicamentos

Sonidegib es un inhibidor competitivo del CYP2B6 y CYP2C9 in vitro. Sin embargo, los resultados de un estudio de interacción de medicamentos en pacientes con cáncer demostró que la exposición sistémica a bupropion (sustrato de CYP2B6) y warfarina (sustrato de CYP2C9) no se altera cuando se administra con sonidegib. Sonidegib es, asimismo, un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM) (IC<sub>50</sub> ~1,5µM). Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes que utilizan de forma concomitante sustratos de los transportadores de la PRCM en cuanto a reacciones adversas. Se deben evitar las sustancias que son sustratos de la PRCM con estrecho margen terapéutico (p.ej. metotrexato, mitoxantrona, irinotecan, topotecan).

### Agentes que pueden aumentar las reacciones adversas relacionadas con los músculos

Debido a una superposición de efectos tóxicos, los pacientes que toman Odomzo junto con medicamentos que se conoce aumentan el riesgo de toxicidad relacionada con los músculos pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas relacionadas con los músculos. Se debe controlar estrechamente a los pacientes y considerar un ajuste de la dosis si se desarrollan síntomas musculares.

En el ensayo pivotal de fase II, 12 (15,2%) pacientes tratados con 200 mg de Odomzo tomaron de forma concomitante inhibidores de la HMG-CoA reductasa (9 tomaron pravastatina, 3 tomaron inhibidores de la HMG-CoA reductasa que no era pravastatina incluyendo rosuvastatina y simvastatina). De estos pacientes, 7 (58,3%) padecieron síntomas musculares de grado 1 mientras que 43 (64,1%) pacientes que no tomaron inhibidores de la HMG-CoA reductasa experimentaron síntomas de hasta grado 3. Ningún paciente de los que tomaron inhibidores de la HMG-CoA reductasa experimentaron elevaciones de las CK de grado 3/4 CK, en contraposición a los 6 (9,0%) pacientes que no tomaron inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

### Interacción con los alimentos

La biodisponibilidad de sonidegib aumenta en presencia de los alimentos (ver Ficha Técnica completa). Odomzo se debe tomar como mínimo dos horas después de una comida y al menos una hora antes de la siguiente comida.

### **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo de muerte embrionaria o de anomalías congénitas graves causadas por sonidegib, las mujeres en tratamiento con Odomzo no deben estar embarazadas o quedarse embarazadas durante el mismo y hasta 20 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 3.4).

Odomzo está contraindicado en mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo (ver sección 3.3).

#### En caso de embarazo o ausencia de periodos menstruales

Si la paciente se queda embarazada, pierde una menstruación, o sospecha por alguna razón que pueda estar embarazada, debe informar a su médico inmediatamente.

La falta persistente de menstruación durante el tratamiento con Odomzo se debe asumir como indicativo de embarazo hasta evaluación médica y confirmación.

#### Anticoncepción en varones y mujeres

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben ser capaces de cumplir con medidas anticonceptivas efectivas. Deben utilizar dos métodos anticonceptivos recomendados, incluyendo un método altamente efectivo y un método de barrera, durante el tratamiento con Odomzo y hasta 20 meses después de la última dosis. Las mujeres en edad fértil cuyos periodos son irregulares o se han interrumpido deben seguir todos los consejos sobre anticoncepción efectiva.

##### Varones

Se desconoce si sonidegib está contenido en el semen. Los varones no deben engendrar hijos ni donar semen mientras estén tomando Odomzo y durante un mínimo de 6 meses tras finalizar el tratamiento. Para evitar una potencial exposición fetal durante el embarazo, los pacientes varones, incluidos los que han sufrido una vasectomía, deben utilizar siempre un preservativo (con espermicida, si está disponible) durante las relaciones sexuales con una pareja de sexo femenino mientras estén tomando Odomzo y hasta 6 meses después de la última dosis.

#### Como métodos altamente efectivos se recomiendan las siguientes formas

- Esterilización tubárica
- Vasectomía
- Dispositivo intrauterino (DIU)

#### Como métodos barrera se recomiendan los siguientes

- Cualquier preservativo para el sexo masculino (con espermicida, si está disponible)
- Diafragma (con espermicida, si está disponible)

#### Embarazo

No hay datos sobre el uso de sonidegib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado teratogenicidad y fetotoxicidad (ver Ficha Técnica Completa). Odomzo esta contraindicado durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si sonidegib se excreta en la leche materna. Debido a que existe el riesgo de que ocurran reacciones adversas graves, tales como defectos graves en el desarrollo a causa de sonidegib en un recién nacido o niño que estén recibiendo la lactancia, las mujeres deberan abstenerse de amamantar mientras estén tomando Odomzo o hasta 20 meses después de finalizar el tratamiento (ver Ficha Técnica completa).

#### Fertilidad

Datos de los estudios realizados en ratas y perros indican que la fertilidad de varones y mujeres puede verse irreversiblemente comprometida por el tratamiento con Odomzo (ver Ficha Técnica completa). Adicionalmente, se ha observado amenorrea en ensayos clínicos en mujeres en edad fértil (ver sección 3.8). Antes de iniciar el tratamiento con Odomzo, se deben analizar las estrategias para preservar la fertilidad con las mujeres en edad fértil.

### 3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Odomzo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### 3.8 Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

El ensayo pivotal de fase II evaluó la seguridad de Odomzo en un total de 229 pacientes adultos con CBC localmente avanzado o metastásico. Los pacientes se trataron con Odomzo 200 mg al día (n=79) o con Odomzo 800 mg al día (n=150). La duración media del tratamiento fue de 11,0 meses para pacientes tratados con Odomzo a la dosis recomendada de 200 mg (intervalo 1,3 a 41,3 meses). Se produjo una muerte en pacientes con CBC metastásico o localmente avanzado que estaban en tratamiento con Odomzo 200 mg o en los 30 días posteriores a la última dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con Odomzo 200 mg fueron espasmos musculares, alopecia, disgeusia, fatiga, náuseas, dolor musculoesquelético, diarrea, disminución de peso, falta de apetito, mialgia, dolor abdominal, cefalea, dolor, vómitos y prurito.

Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes, que afectaron a  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Odomzo 200 mg fueron fatiga, disminución de peso y espasmos musculares.

Entre todas las reacciones adversas notificadas (Tabla 2), la frecuencia fue más elevada en los pacientes que tomaban Odomzo 800 mg que en los que tomaban Odomzo 200 mg excepto para el dolor musculoesquelético, diarrea, dolor abdominal, cefalea y prurito. Lo mismo se observó con las reacciones adversas de grado 3/4, excepto fatiga.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observaron en el ensayo clínico pivotal de fase II a la dosis recomendada (Tabla 2) se enumeran según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) versión 18 del sistema de clasificación de órganos. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, incluyendo primero las más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 2: Reacciones adversas observadas en el ensayo pivotal de fase II**

<b>Sistema de clasificación de órganos principal</b> Término preferido	<b>Frecuencia todos los grados</b> 200 mg
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Falta de apetito	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Disgeusia	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náuseas	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Trastorno por reflujo gastroesofágico	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Alopecia	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente
Rash	Frecuente
Crecimiento anormal del pelo	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Espasmos musculares	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente
Miopatía	Muy frecuente
[fatiga muscular y debilidad muscular]	Frecuente
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Amenorrea*	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Fatiga	Muy frecuente
Dolor	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Disminución de peso	Muy frecuente

\* De los 79 pacientes que recibieron Odomzo 200 mg, 5 eran mujeres en edad fértil. Entre estas mujeres se observó amenorrea en 1 paciente (20%).

### Anomalías de laboratorio clínicamente relevantes

Las anomalías de laboratorio de grado 3/4 más frecuentes con una incidencia de  $\geq 5\%$  que se produjeron en pacientes tratados con Odomzo 200 mg, fueron aumento de lipasa y aumento de CK en sangre (Tabla 3).

**Tabla 3: Anomalías de laboratorio\***

<b>Pruebas de laboratorio</b>	<b>Frecuencia todos los grados 200 mg</b>
<b>Parámetros hematológicos</b>	
Disminución de hemoglobina	Muy frecuente
Disminución del recuento de linfocitos	Muy frecuente
<b>Parámetros bioquímicos</b>	
Aumento de creatinina sérica	Muy frecuente
Aumento de creatina fosfoquinasa (CK) sérica	Muy frecuente
Aumento de glucosa en sangre	Muy frecuente
Aumento de lipasa	Muy frecuente
Aumento de alanina amino transaminasa (ALT)	Muy frecuente
Aumento de aspartato amino transaminasa (AST)	Muy frecuente
Aumento de amilasa	Muy frecuente

\* De acuerdo con el peor valor de laboratorio obtenido después del tratamiento, con independencia del valor basal, gradación según los CTCAE versión 4.03

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### Reacciones adversas relacionadas con los músculos, incluidos los aumentos de CK

La toxicidad muscular es la reacción adversa más relevante clínicamente notificada por pacientes que recibían tratamiento con sonidegib y se cree que es un efecto de clase de los inhibidores de la vía de señalización de Hedgehog (Hh). En el ensayo pivotal de fase II las reacciones adversas “relacionadas con los músculos” más frecuentes fueron los espasmos musculares, y se notificaron en menos pacientes en el grupo de Odomzo 200 mg (54%) que en el de Odomzo 800 mg (69%).

Se notificó aumento de CK en sangre de grado 3/4 en el 8% de los pacientes que tomaban Odomzo 200 mg. La mayoría de los pacientes que presentaban elevaciones de CK de Grado 2 o superiores desarrollaron síntomas musculares antes que las elevaciones de CK. En estos pacientes, la mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con Odomzo hasta el aumento de los valores de laboratorio de CK a gravedad de grado 2 y superiores fue de 12,9 semanas (intervalo 2 a 39 semanas) y la mediana de tiempo transcurrido hasta su resolución (hasta normalización o grado 1) fue de 12 días (95% CI 8 a 14 días).

Un paciente que recibió Odomzo 200 mg experimentó síntomas musculares y elevaciones de CK por encima de 10x ULN y necesitó un aporte de fluidos intravenosos, comparado con 6 pacientes que recibieron Odomzo 800 mg.

En el ensayo pivotal de fase II, no se confirmó ninguno de los casos de rabdomiolisis notificados (definido como niveles de CK >10 veces mayores que el valor de pretratamiento o valor basal o >10x ULN si no se disponía del valor basal más un valor de creatinina sérica 1,5 veces mayor que el valor pretratamiento o valor basal). Sin embargo, en un ensayo no pivotal se confirmó un caso notificado en un paciente tratado con Odomzo 800 mg.

#### Amenorrea

En el ensayo pivotal de fase II, 2 (14,3%) de cada 14 mujeres en edad fértil o en edad fértil pero esterilizadas mediante ligadura tubárica, desarrollaron amenorrea durante el tratamiento con Odomzo 200 mg o 800 mg una vez al día.

#### Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en la población pediátrica se basa en los datos de 16 pacientes adultos y 60 pacientes pediátricos del estudio CLDE225X2104, y de 16 pacientes adultos y 2 pacientes pediátricos del estudio CLDE225C2301. La mediana de la duración de la exposición a sonidegib durante el estudio X2104 fue de 97 días (rango de 34 a 511 días) para los pacientes adultos y 55 días (rango de 2 a 289 días) para los pacientes pediátricos. La mediana de la duración de la exposición a sonidegib durante el estudio C2301 fue de 2,8 meses (rango de 0,4 a 33,2 meses) para los pacientes adultos y de 3,5 meses (rango de 1,3 a 5,7 meses) para los pacientes pediátricos.

La toxicidad de sonidegib observada en los estudios C2301 y X2104 en adultos coincidió con la toxicidad relacionada con el tratamiento observada en pacientes adultos con carcinoma basocelular. La toxicidad relacionada con el tratamiento observada en pacientes pediátricos fue semejante a los resultados obtenidos en adultos, salvo por una menor incidencia de toxicidad muscular (p. ej. elevaciones de la CK observadas en el 16,7% de los pacientes pediátricos frente al 50% de los adultos en el estudio X2104) y la observación de efectos sobre el desarrollo postnatal, en especial con una exposición prolongada (notificados como casos de trastorno de la lámina epifisaria de las falanges, condensación subcondral de la región de la lámina epifisaria en la rodilla, trastorno femoral distal epifisario, condropatía y diente astillado).

#### Fusión prematura de las epífisis

Se han notificado tres casos (un caso de lesión del cartilago, un caso de trastorno epifisario y un caso de fractura epifisaria) de trastornos de la placa de crecimiento epifisaria en pacientes pediátricos tratados con sonidegib durante los estudios clínicos, pero no se puede comprobar de manera concluyente que exista una relación causal con sonidegib. Se ha notificado la fusión prematura de las epífisis en pacientes pediátricos expuestos a inhibidores de la vía de señalización de Hedgehog (Hh). Odomzo no debe utilizarse en pacientes pediátricos, dado que no se han establecido su seguridad y su eficacia en este grupo de población.

#### 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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### **3.9 Sobredosis**

En los ensayos de aumento escalonado de la dosis, Odomzo se administró en dosis de hasta 3000 mg vía oral una vez al día. En todos los casos de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes en cuanto a reacciones adversas y ofrecer medidas de apoyo adecuadas.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **4.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Crospovidona Tipo A  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio  
Poloxámero 188  
Sílice coloidal anhidra  
Lauril sulfato de sodio

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Dióxido de titanio (E171)

#### Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol (E1520)  
Shellac

### **4.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **4.3 Naturaleza y contenido del envase**

10 x 1 cápsula dura en blisters unidos perforados de PCTFE/PVC/Alu.  
Cada envase contiene 10 ó 30 cápsulas duras.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **4.4 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 5. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
Países Bajos

Representante local:

Sun Pharma Laboratorios, S.L.  
Rambla de Catalunya 53-55  
08007 – Barcelona  
España

## REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario, de dispensación exclusivamente hospitalaria sin cupón precinto.

## CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS

Financiado por el SNS

PVL notificado: 5.179,76 €. PVP notificado: 5.235,67 €. PVP-IVA notificado: 5.445,10 €

## References

---

1. Resumen de las características del producto de Odomzo® 2020.





Sun Pharma Laboratorios, S.L.U.  
Rambla Catalunya 53-55, 5th Floor,  
08007 Barcelona, Spain

Código de trabajo SUN/ES/OD/0321/006A  
Fecha de preparación: Marzo 2021