

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Cápsula dura de color rosa opaco que contiene polvo de color blanco a casi blanco con gránulos, con las siglas “NVR” impresas en negro en la tapa y “SONIDEGIB 200MG” impresas en negro en el cuerpo.

El tamaño de las cápsulas es “Tamaño #00” (dimensiones 23,3 x 8,53 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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.

4.2 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 una vez al día como mínimo dos horas después de una comida y al menos una hora antes de la siguiente comida, a la misma hora cada día.

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"> • 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. • Comprobar regularmente la función renal (creatinina sérica) y asegurar que el paciente esté adecuadamente hidratado. |
| Grado 2 sin insuficiencia renal (Cr sérica ≤ ULN) [aumento de CK >2,5 x ULN - 5 x ULN] | <ul style="list-style-type: none"> • 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. Una vez resuelto, reanudar el tratamiento al mismo nivel de dosis y a partir de aquí determinar la CK mensualmente. • Comprobar regularmente la función renal (creatinina sérica) y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado. • 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. |
| Grado 3 o 4 sin 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"> • 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. • Comprobar regularmente la función renal (creatinina sérica) y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado. • Si la función renal no está afectada 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. |

| | |
|---|--|
| <p>Grado 2, 3 o 4 sin insuficiencia renal (Cr sérica > ULN)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Si la función renal está afectada, interrumpir el tratamiento y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado y evaluar otras posibles causas secundarias de insuficiencia renal. • 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. • 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. |
|---|--|

* 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 efectos 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 \leq 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 sección 5.2).

Duración del tratamiento

En los ensayos 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

Pacientes con 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 sección 5.2). No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado sonidegib en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

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 sección 5.2).

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 sección 5.3).

Odomzo se debe tomar como mínimo dos horas después de una comida y al menos una hora antes de la siguiente comida. 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.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo y lactancia (ver secciones 4.4 y 4.6).

Mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 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 4.2).

Se deben seguir las directrices de interrupción o modificación de la dosis (ver sección 4.2). 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 fibrico, penicilamina, zidovudina, niacina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (ver sección 4.5).

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 4.6) 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 4.6).
- 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 4.6).

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 secciones 4.6 y 5.3).

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 sección 5.3). 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 embrionica 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.

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 4.5).

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, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 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_{max} 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_{max} 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 farmacocinéticos, 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.

Los medicamentos que incrementan el pH de la parte superior del tracto gastrointestinal, como son los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), pueden alterar la solubilidad de sonidegib y reducir potencialmente su biodisponibilidad. No se han realizado estudios clínicos formales para evaluar el efecto de los IBPs sobre la exposición sistémica de sonidegib. Sin embargo, se analizó como una covariante en el análisis farmacocinético poblacional, el uso concomitante de IBPs o antagonistas de los receptores H2. Se estimó que los IBPs disminuían la biodisponibilidad a 0,69 (95% CI: 0,60, 0,81), mientras que se estimó que los antagonistas de los receptores H2 no tienen un efecto significativo sobre la biodisponibilidad. Se desconoce el efecto de los IBPs o de los antagonistas de los receptores H2 sobre la eficacia de sonidegib.

Efectos de sonidegib sobre otros medicamentos

Sonidegib es un inhibidor competitivo del CYP2B6 y CYP2C9 *in vitro*, y puede aumentar potencialmente las concentraciones de las sustancias metabolizadas por estas enzimas. Sonidegib es, asimismo, un inhibidor de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM) ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$). Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes que utilizan de forma concomitante sustratos de los enzimas del CYP2B6 y CYP2C9 o transportadores de la PRCM, en cuanto a reacciones adversas. Se deben evitar las sustancias que son sustratos de los enzimas del CYP2B6 y CYP2C9 con estrecho margen terapéutico (p.ej. warfarina, acenocoumarol, efavirenz, metadona) o sustratos de la PRCM con estrecho margen terapéutico (p.ej. metotrexato, mitoxantrona, irinotecan, topotecan).

Agentes que pueden aumentar los efectos relacionados 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 acontecimientos adversos relacionados 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 sección 5.2). Odomzo se debe tomar como mínimo dos horas después de una comida y al menos una hora antes de la siguiente comida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo de muerte embriofetal 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 4.4).

Odomzo está contraindicado en mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo (ver sección 4.3).

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 sección 5.3). Odomzo está 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 deberán abstenerse de amamantar mientras estén tomando Odomzo o hasta 20 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 5.3).

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 sección 5.3). Adicionalmente, se ha observado amenorrea en ensayos clínicos en mujeres en edad fértil (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con Odomzo, se deben analizar las estrategias para preservar la fertilidad con las mujeres en edad fértil.

4.7 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.

4.8 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 33,5 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 17.1 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

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

| Pruebas de laboratorio | Frecuencia todos los grados 200 mg |
|---|---------------------------------------|
| Parámetros hematológicos | |
| Disminución de hemoglobina | Muy frecuente |
| Disminución del recuento de linfocitos | Muy frecuente |
| Parámetros bioquímicos | |
| 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

Acontecimientos relacionados 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 rhabdomiolisis 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.

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](#).

4.9 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX48

Mecanismo de acción

Sonidegib es un inhibidor de la vía de señalización de Hedgehog (Hh) biodisponible oralmente. Se une a Smoothed (Smo), una molécula de la clase de los receptores acoplados a proteína G que regula positivamente la vía Hh y eventualmente activa y libera los factores de transcripción (GLI) del oncogén asociado a glioma, los cuales inducen la transcripción de los genes diana de Hh involucrados en la proliferación, diferenciación y supervivencia. La señalización de Hh aberrante se ha vinculado con la patogénesis de varios tipos de cáncer, incluido el carcinoma basocelular (CBC). La unión de Sonidegib a Smo inhibirá la señalización de Hh y consecuentemente bloqueará la transducción de la señal.

Efectos farmacodinámicos

El análisis de la concentración plasmática y el intervalo QTc de sonidegib mostró que el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 95% correspondiente al aumento del QTc fue inferior a 5 msec a la C_{max} en estado estacionario para dosis diarias de 800 mg, que proporcionan una exposición plasmática de 2,3-veces comparado con la dosis recomendada de 200 mg. Por lo tanto, no se espera que la dosis terapéutica de Odomzo cause una prolongación del intervalo QTc clínicamente significativa. Además, concentraciones plasmáticas de sonidegib superiores a las alcanzadas con la dosis terapéutica no se asociaron con arritmias potencialmente mortales ni torsades de pointes.

La respuesta tumoral fue independiente de la dosis y de la concentración plasmática de Odomzo en el intervalo de dosis de 200 mg a 800 mg.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizó un ensayo de fase II, doble ciego, aleatorizado de dos niveles de dosis de Odomzo (200 mg o 800 mg una vez al día) en 230 pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCla) (n=194) o carcinoma basocelular metastásico (CBCm) (n=36). De los 230 pacientes, 16 presentaron diagnóstico de Síndrome de Gorlin (15 CBCla y 1 CBCm). Pacientes adultos (≥ 18 años de edad) con CBCla o CBCm que no eran candidatos para radioterapia, cirugía u otros tratamientos locales, se aleatorizaron para recibir Odomzo a la dosis de 200 mg o 800 mg al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la tasa de respuesta objetiva de acuerdo con los Criterios modificados de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (CERETSm) en pacientes con CBCla y CERETS 1.1 en pacientes con CBCm determinado por revisión central. Las variables secundarias incluyeron duración de la respuesta, tiempo hasta respuesta tumoral y supervivencia sin progresión (SSP) de acuerdo con CERETSm en pacientes con CBCla y CERETS 1.1 en pacientes con CBCm determinado por revisión central.

En los pacientes con CBCla, la Respuesta Global Compuesta del Comité de Evaluación Independiente (CEI) estaba integrada por Imagen de Resonancia Magnética (IRM), fotografías clínicas digitales y resultados histopatológicos evaluados centralmente según los criterios CERETSm. Cada vez que la presencia de una úlcera en la lesión, quiste, y o esclerosis o fibrosis dificultaban la evaluación de la respuesta se tomaron biopsias por punción múltiple para el CBCla. La respuesta tumoral por IRM se evaluó aplicando los CERETS 1.1. Se evaluó la respuesta por fotografía clínica digital aplicando los criterios adaptados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [respuesta parcial (RP): $\geq 50\%$ de disminución en la suma del producto de los diámetros perpendiculares (SPD) de una lesión; respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones; enfermedad progresiva: $\geq 25\%$ de aumento en la SPD de las lesiones]. Para una Respuesta Completa compuesta, todas las modalidades utilizadas para la evaluación han de demostrar ausencia de tumor.

De los 230 pacientes aleatorizados, 79 pacientes se asignaron a Odomzo 200 mg. De los 79 pacientes, 66 (83,5%) padecían CBCla (37 [46,8%] con histología agresiva y 29 [36,7%] con histología no agresiva) y 13 (16,5%) padecían CBCm. La edad mediana de todos los pacientes que recibieron Odomzo 200 mg fue de 67 años (59,5% eran >65 años de edad), 60,8% eran varones y 89,9% Caucásicos.

La mayoría de los pacientes (CBCla 74%, CBCm 92%) habían recibido tratamientos previos tales como cirugía (CBCla 73%, CBCm 85%), radioterapia (CBCla 18%, CBCm 54%) y tratamientos antineoplásicos (CBCla 23%, CBCm 23%).

En la Tabla 4 se presentan los resultados clave de eficacia, según la evaluación centralizada y la evaluación del investigador local.

Tabla 4 Resumen de eficacia según la evaluación central y la evaluación del investigador local por CAC^a

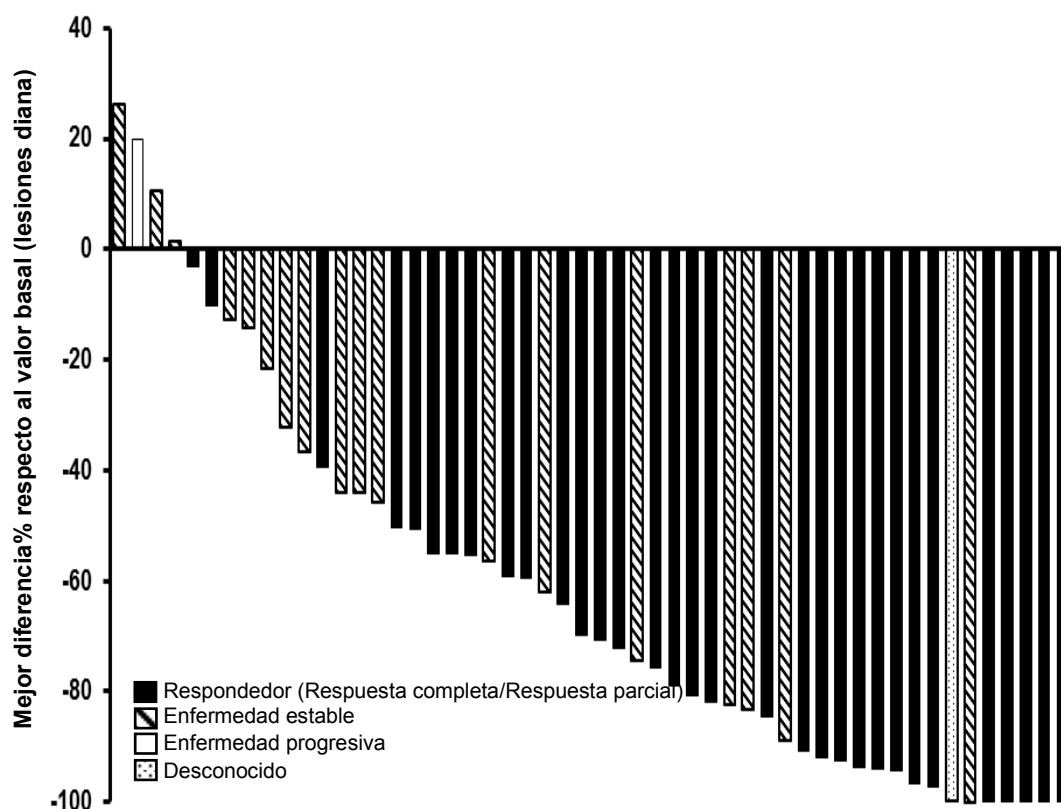
| | Odomzo 200 mg | |
|--|--------------------------|---------------------------------|
| | Central CBCla N=66 | Investigador local C N=66 |
| Tasa de respuesta objetiva, n (%) | 37 (56,1) | 47 (71,2) |
| 95% IC | (43,3, 68,3) | (58,7, 81,7) |
| Mejor respuesta global, n (%) | | |
| Respuesta completa | 3 (4,5) ^b | 6 (9,1) |
| Respuesta parcial | 34 (51,5) | 41 (62,1) |
| Estabilización de la enfermedad | 23 (34,8) | 14 (21,2) |
| Progresión de la enfermedad | 1 (1,5) | 1 (1,5) |
| Desconocida | 5 (7,6) | 4 (6,1) |
| Tiempo hasta respuesta tumoral (meses) | | |
| Mediana | 4,0 | 2,5 |
| 95% IC | (3,8, 5,6) | (1,9, 3,7) |
| Duración de la respuesta | | |
| No. de acontecimientos* | 10 | 21 |
| No. censurado | 27 | 26 |
| Mediana (meses) | NE | 14,3 |
| 95% IC | (NE) | (12,0,20,2) |
| Probabilidad sin acontecimiento (%), (95% IC) | | |
| 6 meses | 86,9 (68,6, 94,9) | 89,8 (74,8, 96,1) |
| 9 meses | 75,8 (55,7, 87,7) | 80,7 (63,5, 90,4) |
| 12 meses | 65,6 (43,2, 81,0) | 70,9 (52,2, 83,3) |

| Supervivencia sin progresión | | |
|--|-------------------|-------------------|
| No. de acontecimientos* | 15 | 26 |
| No. censurado | 51 | 40 |
| Mediana (meses) | 22,1 | 19,4 |
| 95% IC | (NE) | (16,6, 22,6) |
| Probabilidad de supervivencia sin progresión (%), (95% IC) | | |
| 6 meses | 94,8 (84,6, 98,3) | 94,8 (84,7, 98,3) |
| 12 meses | 82,2 (67,0, 90,8) | 76,0 (61,4, 85,7) |

^a Conjunto de análisis completo, incluidos todos los pacientes aleatorizados (población por intención de tratar).
^b Utilizando únicamente histología negativa para definir RC entre los pacientes que han presentado como mínimo una RP de otras modalidades (IRM o fotografía) dando como resultado una proporción de RC del 22,7%.
 *Acontecimiento se refiere a progresión de la enfermedad o muerte por cualquier motivo.
 CAC: Conjunto de análisis completo
 IC: intervalo de confianza
 NE: no estimable (mediana no alcanzada; duración de mediana global de un seguimiento de 26,3 meses)

La figura 1 muestra la mejor diferencia en el tamaño de la lesión diana para cada paciente con CBCIa a la dosis de 200 mg según la evaluación centralizada.

Figura 1 Mejor diferencia con respecto al valor basal en las lesiones diana de pacientes con CBCIa según la evaluación centralizada por CAC



Se analizaron como criterio exploratorio los resultados notificados por los pacientes utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida Core 30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) y su módulo asociado específico del cáncer de cabeza y cuello (H&N35).

La mayoría de los pacientes experimentaron mantenimiento y/o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad, del funcionamiento y del estado de salud. El tiempo transcurrido hasta el deterioro en las escalas PRO preespecificadas (correspondiente a empeoramientos >10-puntos sin mejoría posterior) reflejó principalmente la SSP estimada.

En el estudio pivotal, el 27,8% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos, los cuales fueron mayoritariamente leves o moderados (ver sección 4.8).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Odomzo en todos los grupos de la población pediátrica en carcinoma basocelular (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de una dosis única de Odomzo (100 mg a 3000 mg) sin alimentos a pacientes con cáncer, la mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fue de 2 a 4 horas. El AUC y C_{max} de sonidegib aumentaban de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 100 mg a 400 mg, pero de forma menos proporcional a la dosis en aumentos por encima de 400 mg. En un análisis farmacocinético poblacional no se observó evidencia de cambios en el aclaramiento con dosis repetidas y la acumulación estimada en el estado estacionario fue de 19-veces independiente de la dosis. El estado estacionario se alcanzó 4 meses aproximadamente después del inicio del tratamiento con sonidegib. La C_{min} en estado estacionario era en promedio de 830 ng/ml (intervalo 200 a 2400 ng/ml) en pacientes con cáncer tratados con 200 mg. La C_{max} y el AUC de Odomzo 800 mg se incrementó en 7,8- y 7,4-veces, respectivamente, cuando la dosis se administró con una comida rica en grasas, comparado con la dosis en ayunas.

Distribución

De acuerdo con un análisis farmacocinético poblacional de 351 pacientes que recibieron dosis orales de Odomzo en el intervalo de dosis de 100 mg a 3000 mg, el volumen de distribución aparente en estado estacionario (V_{ss}/F) fue de 9170 litros. El nivel de sonidegib en estado estacionario en la piel fue 6-veces más elevado que en el plasma.

Una gran proporción de sonidegib se unió a las proteínas plasmáticas humanas (albúmina sérica humana y glucoproteína ácida alpha-1) *in vitro* (>97%), y dicha unión fue independiente de la concentración desde 1 ng/ml a 2500 ng/ml.

De acuerdo con los datos *in vitro*, sonidegib no es un sustrato de la gp-P, ni de la PRCM, ni de la proteína multirresistencia 2 (PMR2). A concentraciones clínicamente relevantes, sonidegib no inhibe a los transportadores del eflujo apical, gp-P o PMR2, transportadores de la captación hepática OATP1B1 o OATP1B3, transportadores de la captación aniónica orgánica renal OAT1 y OAT3, o transportadores de la captación catiónica orgánica OCT1 o OCT2.

Biotransformación

Sonidegib se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. El sonidegib inalterado representa el 36% de la radioactividad en circulación y el principal metabolito circulante (45% de la exposición parenteral) identificado en plasma es el derivado de la hidrólisis de sonidegib y es farmacológicamente inactivo. Todos los metabolitos se consideraron entre 4 y 90 veces menos potentes que sonidegib.

Eliminación

Sonidegib y sus metabolitos se eliminan principalmente por la vía hepática, recuperándose en heces el 93,4% de la dosis administrada y en orina el 1,95%. El sonidegib inalterado en heces representa el 88,7% de la dosis administrada y no se detectó en orina. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de sonidegib estimada a partir del modelo farmacocinético poblacional fue aproximadamente de 28 días.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de sonidegib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh; n=8) o moderada (clase B de Child-Pugh; n=8) y en 8 voluntarios sanos con función hepática normal. La C_{max} de sonidegib después de una dosis única oral de 800 mg fue el 10% y el 19% inferior en insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, comparado con la función hepática normal. El AUC_{inf} de sonidegib fue el 39% y el 6% inferior, respectivamente. El AUC_{last} fue el 34% inferior en insuficiencia hepática leve y el 13% superior en insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sonidegib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición sistémica de sonidegib. Debido a que sonidegib no se excreta vía renal, no se esperan cambios en la exposición sistémica en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional no se encontró influencia significativa de la función renal (aclaramiento de la creatinina >27 ml/min) sobre el aclaramiento aparente (CL/F) del sonidegib sugiriendo que no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Efecto de la edad, peso y sexo

El análisis farmacocinético poblacional mostró que la edad (intervalo ensayado entre 20-93 años, media 61 años), peso corporal (intervalo ensayado 42-181 kg, media 77 kg), sexo, o aclaramiento de creatinina (intervalo ensayado 27,3-290 ml/min, media 92,9 ml/min) no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la exposición sistémica de sonidegib.

Efecto de la etnia

La C_{max} y el AUC_{inf} de sonidegib en voluntarios sanos japoneses fueron 1,56 y 1,68-veces mayores, respectivamente, que los observados en voluntarios sanos occidentales tras la administración de una dosis única de 200 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Sonidegib se evaluó en ratas y perros.

Toxicidad general

La mayoría de efectos adversos de sonidegib pueden atribuirse a su mecanismo de acción farmacológico sobre las vías que afectan al desarrollo y los efectos eran similares en ratas y perros. La mayoría de los efectos se produjeron a exposiciones próximas a la prevista en humanos. Estos efectos, observados a exposiciones clínicamente relevantes, incluyeron cierre de las placas de crecimiento de los huesos, efectos sobre el crecimiento de los dientes, efectos sobre el aparato reproductor masculino y femenino, atrofia de los folículos pilosos con alopecia, toxicidad gastrointestinal con pérdida de peso corporal y efectos sobre los nódulos linfáticos. Para exposiciones muy por encima de la exposición clínica, el riñón fue un órgano diana adicional.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sonidegib, pero sonidegib no fue genotóxico en estudios realizados *in vitro* e *in vivo*.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Sonidegib mostró ser fetotóxico en los conejos, lo cual se evidenció por los abortos y/o la resorción completa de los fetos y teratogénico, produciendo malformaciones graves a una exposición muy baja. Los efectos teratogénicos incluyeron malformaciones en vértebras, extremidades distales y dedos, malformaciones craniofaciales graves y otros defectos graves en la línea media. La fetotoxicidad en conejos también se observó a una exposición maternal muy baja. Se produjo fertilidad reducida a exposición baja en ratas hembra. Para ratas macho tratadas con sonidegib, la exposición a 2-veces aproximadamente la exposición clínica, no tuvo impacto sobre la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 x 1 cápsula dura en blisters unidosis perforados de PCTFE/PVC/Alu.

Cada envase contiene 10 ó 30 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1030/001
EU/1/15/1030/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes de lanzar el medicamento en cada Estado Miembro el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar lo siguiente con la Autoridad Nacional Competente:

- La parte nacional de la Comunicación Dirigida a Profesionales Sanitarios (DHPC)
- Metodología para recoger información sobre el uso de Odomzo y el cumplimiento del programa de farmacovigilancia sobre el embarazo y su eficacia
- El formato y contenido del material para Profesionales sanitarios y pacientes

El TAC debe distribuir una carta de Comunicación Dirigida a Profesionales Sanitarios en el momento del lanzamiento del medicamento, la cual debe contener lo siguiente:

- Un texto principal acordado con el CHMP
- Requisitos específicos nacionales acordados con la Autoridad Nacional Competente en relación a:
 - Distribución del medicamento
 - Medidas para asegurar que se han realizado todas las acciones adecuadas antes de que se prescriba y dispense Odomzo

El TAC debe asegurar continuamente que todos los médicos que se espera prescriban Odomzo sean provistos con lo siguiente:

- Información del producto
- Material informativo para el profesional sanitario
- Tarjeta recordatorio para el profesional sanitario
- Material informativo para el paciente
- Tarjeta recordatorio para el paciente

El material informativo de Odomzo para el profesional sanitario debe contener los siguientes elementos clave:

- Breve resumen de los antecedentes sobre Odomzo, su indicación y posología autorizadas
- Un requisito de informar a los pacientes de los riesgos teratogénicos asociados con Odomzo y la necesidad de evitar la exposición fetal
- Descripción del programa de prevención del embarazo y categorización de los pacientes de acuerdo al sexo y la edad fértil
- Información sobre las formas recomendadas de anticoncepción tanto para hombres como para mujeres
- Obligaciones del profesional sanitario en relación a la prescripción de Odomzo
- Consejos de seguridad para las mujeres en edad fértil
- Consejos de seguridad para los hombres
- Requisitos en el caso de embarazo
- Informar a los pacientes que no deben donar sangre durante el tratamiento con Odomzo y durante un mínimo de 20 meses después de la última dosis
- Lista de comprobación para el profesional sanitario asegurando que los pacientes reciben los consejos adecuados
- La necesidad de asegurar que todos los pacientes completan y firman la Verificación del Formulario de Consejos sobre Odomzo el cual se debe presentar en el material informativo para el profesional sanitario
- Reporte de efectos adversos

El material informativo de Odomzo para el paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Información para los pacientes sobre los riesgos teratogénicos asociados con Odomzo y la necesidad de evitar la exposición fetal
- La necesidad de anticoncepción adecuada y definición de anticoncepción adecuada
- Requisitos nacionales u otros requisitos específicos aplicables para la dispensación de una prescripción para Odomzo
- No debe dar Odomzo a ninguna otra persona, así como información sobre la eliminación de la medicación sobrante y la necesidad de mantener las cápsulas de Odomzo fuera de la vista y del alcance de los niños
- Que el paciente no debe donar sangre durante el tratamiento y durante un mínimo de 20 meses después de su última dosis
- Que la paciente no debe amamantar durante el tratamiento y durante un mínimo de 20 meses después de su última dosis
- Que el paciente debe informar al profesional sanitario acerca de cualquier reacción adversa
- Información para mujeres en edad fértil
- Información para hombres

La tarjeta recordatorio para el profesional sanitario debe contener los siguientes elementos clave:

- Información para las mujeres en edad fértil
- Información para los hombres
- La necesidad de informar a los pacientes que notifiquen inmediatamente al profesional sanitario que le está tratando si se sospecha embarazo en una paciente de sexo femenino o en la pareja de sexo femenino de un paciente masculino
- Recordar a los pacientes que devuelvan las cápsulas no utilizadas al final del tratamiento (la eliminación dependerá de los requisitos locales)
- Recordar a los pacientes que no donen sangre durante el tratamiento y durante un mínimo de 20 meses después de la última dosis

La tarjeta recordatorio para el paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Información para los pacientes de los riesgos teratogénicos asociados con Odomzo y la necesidad de evitar la exposición fetal
- No debe donar sangre durante el tratamiento y como mínimo durante 20 meses después de la última dosis
- Información para mujeres en edad fértil
- Información para hombres
- Devolución de las cápsulas no usadas al final del tratamiento (la eliminación dependerá de los requisitos locales)
- Números de teléfono de contacto en caso de urgencias
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|--|---------------------|
| Estudio posautorización de eficacia (EPAE): El TAC debe presentar un análisis del estudio CLDE225A2201 con: <ul style="list-style-type: none"> • un análisis actualizado de eficacia y seguridad • un análisis correlativo de respuesta al tratamiento y niveles Gli1 para la población total del estudio pivotal en diferentes momentos (p.ej. nivel basal, tiempo de respuesta, tiempo de progresión, etc.) • un análisis actualizado de los resultados de subtipos histológicos agresivos vs no agresivos. | 30/10/2016 |
| Estudio posautorización de eficacia (EPAE): El TAC debe presentar el ISC final para el estudio CLDE225A2201, incluyendo un análisis actualizado de los resultados de subtipos histológicos agresivos vs no agresivos. | 30/10/2017 |
| Estudio posautorización de eficacia (EPAE): El TAC debe presentar un análisis molecular en material tumoral aún disponible de pacientes tratados en el estudio CLDE225A2201 que experimentaron progresión de la enfermedad, con el fin de investigar los mecanismos de resistencia relacionados con mutaciones puntuales en SMO que pueden conducir a reactivación de la vía de señalización de Hh y recrecimiento tumoral. | 30/10/2016 |

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Odomzo 200 mg cápsulas duras
Sonidegib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsulas duras

10 x 1 cápsula dura
30 x 1 cápsula dura

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No triture, abra o mastique la cápsula.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Riesgo de defectos de nacimiento graves.
No utilizar mientras esté embarazada o en periodo de lactancia.
Debe seguir el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Las cápsulas no utilizadas deben devolverse al final del tratamiento.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

| | |
|------------------|-------------------|
| EU/1/15/1030/001 | 10 cápsulas duras |
| EU/1/15/1030/002 | 30 cápsulas duras |

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Odomzo 200 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Odomzo 200 mg cápsulas
Sonidegib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Odomzo 200 mg cápsulas duras sonidegib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Odomzo puede causar anomalías congénitas graves. Puede causar la muerte del feto o del recién nacido. No se debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento. Debe seguir las instrucciones de anticoncepción incluidas en este prospecto.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Odomzo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Odomzo
3. Cómo tomar Odomzo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Odomzo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Odomzo y para qué se utiliza

Qué es Odomzo

Odomzo contiene el principio activo sonidegib. Es un medicamento contra el cáncer.

Para qué se utiliza Odomzo

Odomzo se utiliza para tratar a los adultos con un tipo de cáncer de piel denominado carcinoma basocelular. Se utiliza cuando el cáncer se ha extendido a nivel local y no puede ser tratado con cirugía o radiación.

Cómo funciona Odomzo

El crecimiento normal de las células se controla mediante diferentes señales químicas. En pacientes con carcinoma basocelular, los cambios se producen en genes que controlan una parte de este proceso conocido como la “vía de hedgehog”. Estos cambios en las señales hacen que las células cancerígenas crezcan fuera de control. Odomzo funciona bloqueando este proceso, interrumpiendo el crecimiento de las células cancerígenas e impidiendo que se formen nuevas células.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Odomzo

Lea las instrucciones específicas que le proporcione su médico, principalmente sobre los efectos de Odomzo en el feto.

Lea detenidamente y siga las instrucciones del folleto y tarjeta recordatorio para el paciente que le proporcione su médico.

No tome Odomzo:

- si es alérgico al sonidegib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada o cree que pueda estarlo. Esto es debido a que Odomzo puede causar daño o muerte en su feto (ver sección “Embarazo”).
- si está dando el pecho. Esto es debido a que se desconoce si Odomzo puede pasar a la leche y causar daño en el recién nacido (ver sección “Lactancia”).
- si puede quedar embarazada pero no puede o no quiere seguir las medidas de prevención del embarazo necesarias que se encuentran listadas en el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo.

No tome Odomzo si alguno de los casos anteriores le afecta a usted. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Odomzo.

En las secciones “Embarazo”, “Lactancia”, “Fertilidad” y “Anticoncepción en mujeres y hombres” se puede encontrar información adicional sobre los puntos anteriores.

Advertencias y precauciones

- Odomzo puede causar problemas musculares. Informe a su médico antes de tomar Odomzo si usted tiene antecedentes de calambres musculares o debilidad o si está tomando otros medicamentos. Algunos medicamentos (p.ej. medicamentos utilizados para tratar el colesterol elevado) pueden incrementar el riesgo de problemas musculares. Informe **inmediatamente** a su médico o farmacéutico si sus músculos le causan dolor o si presenta calambres musculares o debilidad inexplicables durante el tratamiento con Odomzo. Su médico puede necesitar cambiar su dosis, o interrumpir su tratamiento temporal o permanentemente.
- No debe donar sangre mientras esté en tratamiento con Odomzo ni durante los 20 meses posteriores a la finalización del mismo.
- Si es varón, no debe donar semen en ningún momento durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Su médico le controlará su piel regularmente para otro tipo de cáncer denominado carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE). Se desconoce si el CCE puede estar relacionado al tratamiento con Odomzo. Normalmente este tipo de cáncer aparece sobre piel dañada por el sol, no se extiende y se puede curar. Informe a su médico si nota algún cambio en su piel.
- Nunca dé este medicamento a nadie más. Debe devolver las cápsulas no utilizadas al final de su tratamiento. Consulte con su médico o farmacéutico a cerca de donde devolver las cápsulas.

Análisis de sangre durante el tratamiento con Odomzo

Su médico le realizará análisis de sangre antes del tratamiento, y posiblemente también durante el mismo. Estos análisis comprobarán la salud de sus músculos mediante la determinación de los niveles de una enzima en su sangre denominada creatina fosfoquinasa.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Odomzo no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Esto es debido a que se desconoce si es seguro o eficaz en este grupo de edad. Se observaron problemas con los dientes y los huesos en crecimiento en estudios con animales con este medicamento.

Toma de Odomzo con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin prescripción médica y medicamentos a base de plantas. Esto es debido a que Odomzo puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Odomzo, o hacer más probable que usted presente reacciones adversas.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes:

- medicamentos, tales como estatinas y derivados del ácido fibrico utilizados para tratar niveles de colesterol y lípidos elevados.
- vitamina B3, también conocida como niacina
- medicamentos tales como metotrexato, mitoxantrona, irinotecan o topotecan utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer, así como, otras enfermedades como problemas graves de las articulaciones (artritis reumatoide) y psoriasis.
- medicamentos tales como warfarina o acenocumarol utilizados para prevenir coágulos de sangre
- medicamentos tales como telitromicina, rifampicina o rifabutina utilizados para tratar las infecciones bacterianas
- medicamentos tales como ketoconazol (no se incluyen los champús ni las cremas), itraconazol, posaconazol o voriconazol utilizados para tratar infecciones fúngicas
- medicamentos tales como cloroquina e hidroxicloroquina utilizados para tratar infecciones parasitarias, así como, otras enfermedades como artritis reumatoide o lupus eritematoso
- medicamentos tales como ritonavir, saquinavir, efavirenz o zidovudina utilizados para tratar SIDA o VIH
- medicamentos tales como carbamacepina, fenitoina o fenobarbital utilizados para tratar convulsiones agudas
- un medicamento denominado nefazodona utilizado para tratar la depresión
- un medicamento denominado penicilamina utilizado para tratar problemas graves de las articulaciones (artritis reumatoide)
- una planta medicinal denominada Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*) utilizada para tratar la depresión.

Si alguno de los casos anteriores le aplica a usted o si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Odomzo.

Estos medicamentos se deben utilizar con precaución o puede ser necesaria su interrupción durante su tratamiento con Odomzo. Si está tomando alguno de ellos, puede que su médico necesite prescribirle un medicamento alternativo.

Durante su tratamiento con Odomzo, debe informar a su médico o farmacéutico si le prescriben cualquier otro medicamento que no tomó anteriormente.

Embarazo

No tome Odomzo si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante su tratamiento o durante los 20 meses posteriores a la finalización del mismo. Debe interrumpir el tratamiento con Odomzo e informar a su médico inmediatamente si se queda embarazada o sospecha que pueda estarlo. Odomzo puede causar anomalías congénitas graves o conducir a la muerte del feto. Las instrucciones específicas (el Programa de Prevención del Embarazo de Odomzo) que le proporcione su médico contienen información principalmente sobre los efectos de Odomzo en el feto.

Lactancia

No dé el pecho durante su tratamiento o durante los 20 meses posteriores a la finalización del mismo. Se desconoce si Odomzo puede pasar a través de la leche y causar daño en el recién nacido.

Fertilidad

Odomzo puede tener un impacto sobre la fertilidad masculina y femenina. Informe a su médico si planea quedarse embarazada en el futuro.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Odomzo, consulte con su médico si usted puede quedarse embarazada, incluso si sus periodos se han interrumpido (menopausia). Es importante comprobar con su médico si existe un riesgo de que usted pueda quedar embarazada.

Si usted puede quedarse embarazada:

- debe tomar precauciones para no quedarse embarazada mientras esté tomando Odomzo,
- debe utilizar 2 métodos anticonceptivos, un método altamente efectivo y un método de barrera (ver los ejemplos a continuación) mientras esté tomando Odomzo,
- debe seguir usando estos métodos anticonceptivos durante 20 meses después de que haya interrumpido el tratamiento con Odomzo debido a que trazas del medicamento permanecen el organismo durante largo tiempo.

Su médico comentará con usted el mejor método anticonceptivo para usted.

Debe utilizar un método altamente efectivo, como:

- un dispositivo intra-uterino (DIU)
- esterilización quirúrgica.

Además, debe utilizar un método de barrera, como:

- un preservativo (con espermicida, si está disponible)
- un diafragma (con espermicida, si está disponible).

Su médico le realizará una prueba de embarazo:

- al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento – para asegurarse de que aún no está embarazada
- cada mes durante el tratamiento.

Durante el tratamiento y durante los 20 meses posteriores a la finalización del mismo, informe a su médico inmediatamente si:

- piensa que su método anticonceptivo no ha funcionado por cualquier motivo
- sus periodos se han interrumpido
- interrumpió el uso de anticonceptivos
- necesita cambiar de anticonceptivo

Varones

Mientras esté tomando Odomzo, utilice siempre un preservativo (con espermicida, si está disponible) cuando tenga relaciones sexuales con una pareja de sexo femenino, incluso aunque le hayan practicado una vasectomía. Debe continuar con el uso del preservativo durante 6 meses después de que su tratamiento haya finalizado.

Informe a su médico inmediatamente si su pareja se queda embarazada mientras usted está en tratamiento con Odomzo y durante 6 meses después de que su tratamiento haya finalizado.

No debe donar semen durante su tratamiento y durante 6 meses posteriores a la finalización del mismo.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Odomzo afecte a su capacidad para conducir o utilizar cualquier herramienta o maquinaria. En caso de duda, consulte con su médico.

Odomzo contiene lactosa

Odomzo contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Odomzo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Toma de este medicamento

La dosis recomendada es de 200 mg (1 cápsula) al día.

- No coma durante las 2 horas antes de tomar Odomzo ni durante 1 hora después de tomarlo.
- Tome su cápsula a la misma hora aproximadamente cada día. Esto le ayudará a recordar cuando debe tomar su medicamento.
- Trague la cápsula entera. No abra, mastique ni triture la cápsula.

No cambie su dosis sin comentarlo con su médico. No exceda la dosis recomendada prescrita por su médico. Si vomita después de que haya tragado la cápsula, no tome más cápsulas hasta su próxima dosis.

Durante cuánto tiempo debe tomar Odomzo

Continúe tomando Odomzo durante el tiempo que le indique su médico. Si tiene dudas acerca del tiempo que debe tomar Odomzo, consulte con su médico o farmacéutico.

Si toma más Odomzo del que debe

Si toma más Odomzo del que debe, o si alguien más toma accidentalmente su medicamento, consulte con un médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve el medicamento, su envase y su prospecto con usted.

Si olvidó tomar Odomzo

Si olvidó tomar una dosis de Odomzo, tómela tan pronto se dé cuenta. Si han pasado más de seis horas desde que debió tomar la dosis, salte la dosis olvidada y tome la dosis siguiente según la pauta establecida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Odomzo

No interrumpa el tratamiento con Odomzo sin comentarlo primero con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Odomzo puede causar anomalías congénitas graves, no se debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento (para más información ver “Embarazo”, “Lactancia”, “Fertilidad” y “Anticoncepción en mujeres y hombres” en la sección 2).

Interrumpa su tratamiento con Odomzo e informe inmediatamente a su médico si observa alguno de los efectos siguientes ya que pueden ser signos de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- picor grave de la piel, con una erupción de color rojo o protuberancias.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si observa alguno de los siguientes:

- calambres musculares, dolor muscular o debilidad muscular graves. Estos pueden ser signos de un problema denominado rabdomiolisis, que consiste en el desgaste del tejido muscular.
- orina de color oscuro, disminución de la cantidad de orina o ninguna producción de orina. Estos pueden ser signos de ruptura muscular, lo cual es perjudicial para los riñones.

Otros posibles efectos adversos

Si alguno de estos efectos adversos se vuelve grave, consulte con su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- calambres musculares, dolor muscular, dolor en los huesos, ligamentos y tendones
- ausencia de periodos menstruales
- diarrea o acidez estomacal
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- alteración del sentido del gusto o sabor extraño en la boca
- dolor en el vientre
- malestar
- vómitos
- picor
- pérdida de cabello
- cansancio
- dolor
- pérdida de peso.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- malestar de estómago o indigestión
- estreñimiento
- erupción cutánea
- crecimiento anormal del vello
- sed, poca cantidad de orina, pérdida de peso, piel seca y enrojecida, irritabilidad (posibles síntomas de bajo nivel de líquidos en el cuerpo, conocido como deshidratación).

Durante el tratamiento con Odomzo, también puede ser que presente **resultados anormales de análisis de sangre**. Esto puede alertar a su médico sobre posibles cambios en la función de algunas partes de su cuerpo, por ejemplo:

- niveles elevados de las enzimas siguientes: creatina fosfoquinasa (función muscular), lipasa y/o amilasa (función pancreática), alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) (función hepática)
- nivel elevado de creatinina (función renal)
- nivel elevado de azúcar en sangre (conocido como hiperglucemia)
- bajo nivel de hemoglobina (necesaria para transportar oxígeno en la sangre)
- bajo nivel de glóbulos blancos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Odomzo

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 30°C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Odomzo

- El principio activo es sonidegib (como fosfato). Cada cápsula contiene 200 mg de sonidegib.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de la cápsula: crosprovidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, poloxámero (188), sílice coloidal anhidra (dióxido de silicio coloidal), 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.

Aspecto de Odomzo y contenido del envase

Las cápsulas de Odomzo 200 mg son opacas y de color rosa. Están impresas con “SONIDEGIB 200MG” y “NVR”.

Odomzo se proporciona en blísters unidos perforados conteniendo 10 x 1 cápsula. Está disponible en envases de 10 y 30 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Como parte del programa de prevención del embarazo de Odomzo, todos los pacientes recibirán:

- Folleto para el paciente
- Tarjeta recordatorio para el paciente

Para información adicional remítase a estos documentos.