



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-8759-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Noviembre de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000042-20-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000042-20-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. en representación de SUN PHARMA GLOBAL FZE solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 08/09/2020 10:44:48 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2020-18128718 .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ODOMZO y nombre/s genérico/s SONIDEGIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., representante del laboratorio SUN PHARMA GLOBAL FZE.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 12/11/2020 13:20:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 12/11/2020 13:20:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 19/02/2020 10:02:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 12/11/2020 13:20:46 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma SUN PHARMA GLOBAL FZE representada por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición,

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000042-20-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.11.27 15:16:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ODOMZO® SONIDEGIB 200 mg Cápsulas duras

**Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense**

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 esta guía de ODOMZO® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es ODOMZO®, para qué se utiliza y cómo funciona?

ODOMZO® contiene el principio activo Sonidegib. Es un medicamento contra el cáncer.

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 radioterapia.

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 prospecto para el paciente.

No tome ODOMZO®:

- Si es alérgico a Sonidegib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (ver **Ítem 7**).
- Si está embarazada o cree que pueda estarlo. Esto es debido a que **ODOMZO®** puede causar daño o muerte en el feto (ver sección **Embarazo**).
- Si está amamantando. 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 tiene posibilidades de 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 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 si presenta dolor muscular, 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 la 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 otra persona.

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. Se han observado problemas con los dientes y los huesos en crecimiento con este medicamento.

Toma de ODOMZO® con otros medicamentos

Informe a su médico 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 hierbas. 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 si está tomando cualquiera de los siguientes:

- Medicamentos, tales como estatinas y derivados del ácido fíbrico utilizados para tratar niveles de colesterol y lípidos elevados.
- Vitamina B3, también conocida como niacina.
- Medicamentos tales como metotrexate, 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 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 o zidovudina utilizados para tratar SIDA o VIH.
- Medicamentos tales como carbamacepina, fenitoína 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 hierba 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 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 si le prescriben cualquier otro medicamento que no tomó anteriormente.

Embarazo

No tome **ODOMZO®** si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedar 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 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 amamante 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 quedar embarazada en el futuro.

Anticoncepción en mujeres y hombres

Mujeres

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

Si usted puede quedar embarazada:

- Debe tomar precauciones para no quedar 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 en 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 intrauterino (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.
- Su período se ha 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 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. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

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 consultar 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.

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 6 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.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ODOMZO®?

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

ODOMZO® puede causar anomalías congénitas graves, no debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento (para más información ver secciones **Embarazo, Lactancia, Fertilidad y Anticoncepción en mujeres y hombres**).

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.
- Picazón grave de la piel, con una erupción de color rojo o protuberancias.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

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

- Calambres musculares, dolor muscular o debilidad muscular graves. Estos pueden ser signos de un problema denominado rabdomiólisis, que consiste en un daño 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.

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 períodos 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 abdomen.
- Malestar.
- Vómitos.
- Picazón.
- 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 algunos órganos 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 presenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no mencionados en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con ODOMZO®

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

6. Conservación de ODOMZO®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y el blíster.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el empaque original para protegerlo de la humedad.

7. Información adicional de ODOMZO®**Composición de ODOMZO®**

- El principio activo es Sonidegib (como difosfato). Cada cápsula contiene 200 mg de Sonidegib.
- Los demás componentes son: crospovidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, gelatina, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.

Presentación de ODOMZO®

Envases conteniendo 10 o 30 cápsulas duras.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.



ODOMZO® / SONIDEGIB 200 mg - Cápsulas duras

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

ELABORADO EN: 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, LSN 7K9, Canada para Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V, Países Bajos.

COMERCIALIZADO POR: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO MÉDICO

ODOMZO® SONIDEGIB 200 mg Cápsulas duras

**Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense**

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **ODOMZO®** contiene: Sonidegib (como difosfato) 200 mg. Excipientes: crospovidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, lauril sulfato de sodio, gelatina, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XX48

INDICACIONES

ODOMZO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma Basocelular (CBC) localmente avanzado que no es susceptible de cirugía curativa ni radioterapia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Sonidegib es un inhibidor de la vía de señalización de Hedgehog (Hh) biodisponible por vía oral. Se une a Smoothened (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.

Propiedades farmacodinámicas

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_{máx} 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 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) con CBCla o CBCm que no eran candidatos para radioterapia, cirugía u otros tratamientos locales, fueron aleatorizados 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 (TRO) de acuerdo con los Criterios modificados de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECISTm) en pacientes con CBCla y RECIST 1.1 en pacientes con CBCm determinado por revisión central. Las variables secundarias incluyeron duración de la respuesta (DR), tiempo hasta respuesta tumoral (TRT) y sobrevida libre de progresión (SLP) de acuerdo con RECISTm en pacientes con CBCla y RECIST 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 RECISTm. 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 RECIST 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 (SDP) de una lesión; respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones; enfermedad progresiva: $\geq 25\%$ de aumento en la SDP 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 1** se presentan los resultados clave de eficacia, según la evaluación centralizada y la evaluación del investigador local.

Tabla 1: 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)	13 (19,7)
Progresión de la enfermedad	1 (1,5)	1 (1,5)
Desconocida	5 (7,6)	5 (7,6)
Tiempo hasta respuesta tumoral (meses)		
Mediana	4,0	2,5
95% IC	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Duración de la respuesta		
Nro. de acontecimientos*	11	22
Nro. censurado	26	25
Mediana (meses)	26,1	15,7
95% IC	(NE)	(12,0-20,2)
Probabilidad sin acontecimiento (%), (95% IC)		
6 meses	86,4 (67,7-94,7)	89,8 (74,8-96,1)
9 meses	74,9 (54,4-87,2)	80,7 (63,5-90,4)
12 meses	64,9 (42,3-80,4)	71,4 (53,1-83,6)
Sobrevida sin progresión		
Nro. de acontecimientos*	16	28
Nro. censurado	50	38

Mediana (meses)	22,1	19,4
95% IC	(NE)	(16,6-23,6)
Probabilidad de supervida sin progresión (%),(95% IC)		
6 meses	94,8 (84,6-98,3)	94,7 (84,5-98,3)
12 meses	82,0 (66,7- 90,7)	75,5 (60,7-85,4)

^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 21,2%.

* Acontecimiento se refiere a progresión de la enfermedad o muerte por cualquier motivo.

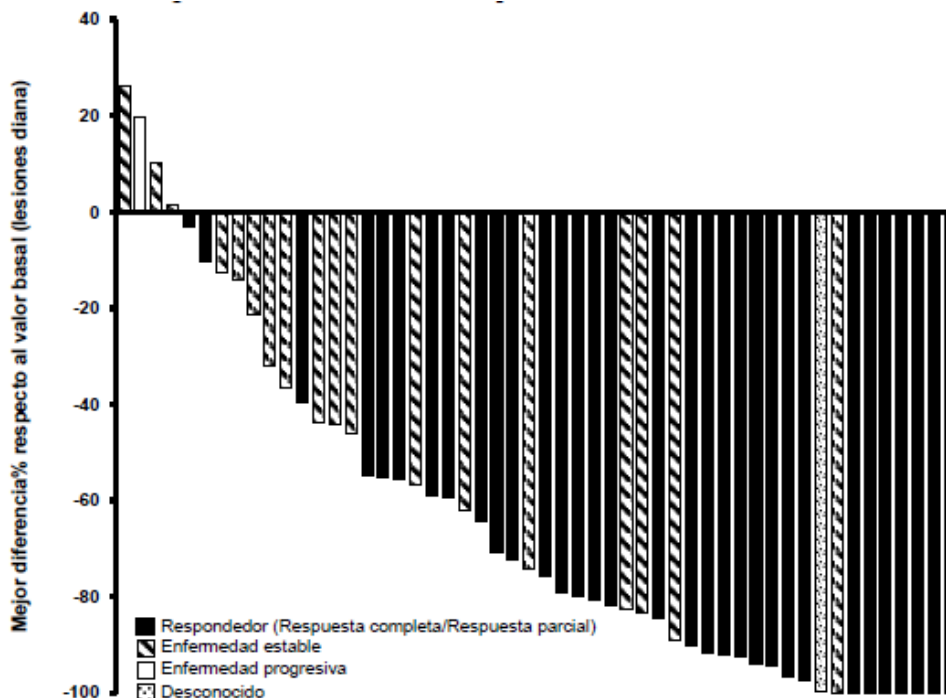
CAC: Conjunto de análisis completo.

IC: intervalo de confianza.

NE: no estimable.

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 SLP estimada.

En el estudio pivotal, el 29,1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos, los cuales fueron mayoritariamente leves o moderados (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de Sonidegib se han evaluado en dos estudios clínicos con un total de 62 pacientes pediátricos. El estudio CLDE225X2104 fue un estudio Fase I/II sobre Sonidegib en pacientes pediátricos con meduloblastoma recurrente o refractario, u otras neoplasias malignas que podrían depender de la vía de señalización Hedgehog (Hh), y en pacientes adultos con meduloblastoma recurrente

o refractario. El estudio CLDE225C2301 fue multicéntrico, sin enmascaramiento, de grupo único y Fase II sobre la eficacia y la seguridad de Sonidegib oral en pacientes con meduloblastoma recidivante activado por Hh. Los resultados muestran una ausencia de eficacia significativa pese a la estrategia de enriquecimiento centrada en el meduloblastoma activado por Hh.

FARMACOCINÉTICA

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 ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 2 a 4 horas. El AUC y $C_{m\acute{a}x}$ 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 *clearance* con dosis repetidas y la acumulación estimada en el estado estacionario fue de 19 veces independiente de la dosis. El estado estacionario se alcanzó aproximadamente 4 meses después del inicio del tratamiento con Sonidegib. La $C_{m\acute{i}n}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de **ODOMZO®** 200 mg aumentó en 2,8 y 3,5 veces, respectivamente, cuando la dosis se administró con una comida ligera, comparado con la dosis en ayunas. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de **ODOMZO®** 200 mg se incrementó en 1,8 y 1,6 veces, respectivamente, cuando se ingirió una comida moderada 2 horas antes de la administración, comparado con la dosis en ayunas. Una comida moderada tomada una hora después de la administración de **ODOMZO®** 200 mg proporcionó una exposición similar comparada con la dosis administrada 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 (glicoproteína P), ni de la PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama), 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 u OATP1B3, transportadores de la captación aniónica orgánica renal OAT1 y OAT3, o transportadores de la captación catiónica orgánica OCT1 u OCT2.

Metabolismo

Sonidegib se metaboliza principalmente a través del CYP3A4. 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%. 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

Insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de Sonidegib en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh; n=8), moderada (clase B de Child-Pugh; n=8) o severa (clase C de Child-Pugh; n=9) y en 8 voluntarios

sanos con función hepática normal. La $C_{m\acute{a}x}$ de Sonidegib después de una dosis única oral de 800 mg fue el 20%, el 21% y el 60% inferior en insuficiencia hepática leve, moderada y severa respectivamente, comparado con la función hepática normal. El AUC_{inf} de Sonidegib fue el 40%, 22% y el 8% inferior, respectivamente. El AUC_{last} fue el 35% inferior en insuficiencia hepática leve, el 14% superior en insuficiencia hepática moderada y 23% inferior en insuficiencia hepática severa. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

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 (*clearance* de creatinina (CLcr) >27 ml/min) sobre el *clearance* 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 20-93 años, media 61 años), peso corporal (intervalo ensayado 42-181 kg, media 77 kg), sexo, o CLcr (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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

POSOLOGÍA Y MODO 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 **ODOMZO®** administrados por 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 (CPK) y aparición de reacciones adversas relacionadas con los músculos

Cuando aumente la CPK 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 2** resume las recomendaciones para la interrupción y/o reducción de la dosis del tratamiento de **ODOMZO®** en el manejo de los aumentos sintomáticos de CPK y aparición de reacciones adversas relacionadas con los músculos (tales como mialgia, miopatía y/o espasmo).

Tabla 2: Modificación de la dosis recomendada y manejo de los aumentos sintomáticos de CPK y aparición de reacciones adversas relacionadas con los músculos.

Gravedad del aumento de CPK	Modificaciones de la dosis* y recomendaciones de tratamiento
Grado 1 [aumento de CPK >LMN – 2,5 x LMN]	<ul style="list-style-type: none"> Continuar el tratamiento a la misma dosis y controlar semanalmente los niveles de CPK 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 [Cr sérica]) y asegurar que el paciente esté adecuadamente hidratado.

<p>Grado 2 sin insuficiencia renal (Cr sérica \leqLMN) [aumento de CPK $>2,5 \times$ LMN - $5 \times$ LMN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento y controlar semanalmente los niveles de CPK 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 CPK mensualmente. • Comprobar regularmente la función renal (Cr 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.
<p>Grado 3 o 4 sin insuficiencia renal (Cr sérica \leq LMN) [Grado 3 (aumento CPK $>5 \times$ LMN - $10 \times$ LMN)] [Grado 4 (aumento CPK $>10 \times$ LMN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento y controlar semanalmente los niveles de CPK hasta que regresen al nivel basal. Controlar la evolución de los síntomas musculares hasta la reversión al nivel basal. • Comprobar regularmente la función renal (Cr sérica) y asegurar que el paciente está adecuadamente hidratado. • Si la función renal no está afectada y la CPK regresa al valor basal, considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento a 200 mg administrados en días alternos. Los niveles de CPK 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 $>$LMN)</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 CPK y Cr sérica hasta que regresen al nivel basal. Controlar la evolución de los síntomas musculares hasta la reversión al nivel basal. • Si los niveles de CPK y Cr 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 CPK 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; LMN: límite máximo normal

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 **FARMACOCINÉTICA**).

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*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 *clearance* aparente (CL/F) de Sonidegib, sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **FARMACOCINÉTICA**). 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 **FARMACOCINÉTICA**).

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 casos (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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.

Modo de administración

ODOMZO® es un medicamento de administración por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras. No deben masticarse ni triturarse. No deben abrirse las cápsulas debido al riesgo de teratogenicidad (ver **PRECAUCIONES-Datos preclínicos sobre seguridad**).

ODOMZO® debe tomarse 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 **FARMACOCINÉTICA**). Si se producen vómitos durante el curso del tratamiento, no se permite una nueva toma antes de la siguiente dosis prescrita.

Si olvida una dosis, se debe tomar tan pronto como recuerde, a no ser que hayan transcurrido más de 6 horas desde la hora establecida; en este caso, el paciente debe esperar y tomar la siguiente dosis prescrita.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo y lactancia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO-Fertilidad, embarazo y lactancia**).

Mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de **ODOMZO®** (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO-Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**Reacciones adversas relacionadas con los músculos**

En el ensayo pivotal Fase II, se observaron espasmos musculares, mialgia, miopatía y casos de elevaciones de CPK. La mayoría de los pacientes tratados con **ODOMZO®** 200 mg al día que padecieron elevaciones de CPK 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 CPK 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 rabdomiólisis. 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 CPK 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

CPK clínicamente notable, se debe evaluar la función renal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se deben seguir las directrices de interrupción o modificación de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe considerar la posibilidad de manejar los aumentos de CPK de grado elevado utilizando tratamiento de apoyo, incluyendo hidratación adecuada, de acuerdo con la práctica médica y las directrices terapéuticas estándares locales.

Se debe monitorear 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 fíbrico, penicilamina, zidovudina, niacina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se debe monitorear 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 quedar 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 u ooforectomía bilateral, o que no se ha confirmado medicamento insuficiencia ovárica prematura permanente.
- No tiene genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.
- Se vuelve amenorreica 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 amenorreica.
- No debe quedar 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 **Anticoncepción y Fertilidad, embarazo y lactancia**) mientras esté tomando **ODOMZO®**, a no ser que se comprometa a no tener relaciones sexuales (abstinencia).
- Debe informar a su médico si le ocurre algo de lo descrito a continuación durante el tratamiento y durante los 20 meses posteriores a su última dosis:
 - Si queda embarazada o cree por algún motivo que pueda estar embarazada
 - Si falta su período 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 amamantar 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 esperma. 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 **Anticoncepción y Fertilidad, embarazo y lactancia**).
- Debe informar a su médico si su pareja de sexo femenino 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 **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

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 **Fertilidad, embarazo y lactancia y Datos preclínicos sobre seguridad**).

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 **Datos preclínicos sobre seguridad**). 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.

Interacciones

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores potentes del CYP (p.ej. rifampicina, carbamacepina o fenitoína), ya que no se puede excluir un riesgo de disminución de la concentración plasmática y descenso de la eficacia de Sonidegib (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Carcinoma de Células Escamosas cutáneo (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.

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.

Interacciones 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.

Medicamentos 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 $C_{máx}$ 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 monitorear los pacientes cuidadosamente en cuanto a las reacciones adversas si uno de estos medicamentos se utiliza junto con Sonidegib.

Medicamentos 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 $C_{máx}$ 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, fenitoína, rifabutina, rifampicina e 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.

Resultados de un estudio clínico demostraron una variación en la exposición de Sonidegib (disminución de un 32% y 38% en AUC y $C_{máx}$) 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) (IC50 ~1,5µM). Se debe monitorear 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).

Medicamentos 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 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 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%) presentaron síntomas musculares 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 CPK de grado 3-4 CPK, 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 **FARMACOCINÉTICA**). **ODOMZO®** se debe tomar como mínimo dos horas después de una comida y al menos una hora antes de la siguiente comida.

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 quedar embarazadas durante el mismo y hasta 20 meses después de finalizar el tratamiento.

ODOMZO® está contraindicado en mujeres en edad fértil que no cumplen con el Programa de Prevención del Embarazo de **ODOMZO®** (ver **CONTRAINDICACIONES**).

En caso de embarazo o ausencia de períodos menstruales

Si la paciente queda embarazada, tiene atraso en 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 períodos 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 sido sometidos a 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 **Datos preclínicos sobre seguridad**). **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 **Datos preclínicos sobre seguridad**).

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 **Datos preclínicos sobre seguridad**). Adicionalmente, se ha observado amenorrea en ensayos clínicos en mujeres en edad fértil (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Antes de iniciar el tratamiento con **ODOMZO®**, se deben analizar las estrategias para preservar la fertilidad con las mujeres en edad fértil.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de **ODOMZO®** sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Datos preclínicos de 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 craneofaciales 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.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad

El ensayo pivotal 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 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 3**), 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 grado 3-4, excepto fatiga.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observaron en el ensayo clínico pivotal Fase II a la dosis recomendada (**Tabla 3**) 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 3: Reacciones adversas observadas en el ensayo pivotal 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 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 CPK en sangre (Tabla 4).

Tabla 4: 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 (CPK) 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 reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos relacionados con los músculos, incluidos los aumentos de CPK

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 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 CPK en sangre grado 3-4 en el 8% de los pacientes que tomaban **ODOMZO®** 200 mg. La mayoría de los pacientes que presentaban elevaciones de CPK grado 2 o superiores desarrollaron síntomas musculares antes que las elevaciones de CPK. En estos pacientes, la mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con **ODOMZO®** hasta el aumento de los valores de laboratorio de CPK a gravedad 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% IC: 8-14 días).

Un paciente que recibió **ODOMZO®** 200 mg experimentó síntomas musculares y elevaciones de CPK por encima de 10x LMN y necesitó un aporte de fluidos intravenosos, comparado con 6 pacientes que recibieron **ODOMZO®** 800 mg.

En el ensayo pivotal Fase II, no se confirmó ninguno de los casos de rabdomiólisis notificados (definido como niveles de CPK >10 veces mayores que el valor de pretratamiento o valor basal o >10x LMN 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 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 CPK 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 posnatal, 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).

SOBREDOSIFICACIÓN

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 monitorear estrechamente a los pacientes en cuanto a reacciones adversas y ofrecer medidas de apoyo adecuadas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 o 30 cápsulas duras.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°:**

ELABORADO EN: 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, LSN 7K9, Canada **para** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V, Países Bajos.

COMERCIALIZADO POR: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página **16** de **16**



ODOMZO®/SONIDEGIB 200 mg – Cápsulas duras

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLISTER

**ODOMZO®
SONIDEGIB 200 mg
Cápsulas duras**

**ODOMZO® 200 mg
Cápsulas
SONIDEGIB
SUN Pharma**

Lote:
Vto:



**CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



ODOMZO®/SONIDEGIB 200 mg – Cápsula dura

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

**ODOMZO®
SONIDEGIB 200 mg
Cápsulas duras**

**Venta bajo receta archivada
Industria Canadiense**

Envase conteniendo 10 cápsulas duras

ÚNICAMENTE POR VÍA ORAL. Leer este prospecto antes de usar este medicamento.

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **ODOMZO®** contiene: Sonidegib (como difosfato) 200 mg. Excipientes: cs.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Lote:

Vto:

ELABORADO EN: 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, LSN 7K9, Canada **para** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V, Países Bajos.

COMERCIALIZADO POR: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30 cápsulas duras.



**CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**

30 de noviembre de 2020

DISPOSICIÓN N° 8759

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59343

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000042-20-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SONIDEGIB 200 mg COMO SONIDEGIB DIFOSFATO 280,8 mg - CAPSULA DURA

664026



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 30 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 8759

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59343**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: SUN PHARMA GLOBAL FZE

Representante en el país: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ODOMZO

Nombre Genérico (IFA/s): SONIDEGIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

SONIDEGIB 200 mg COMO SONIDEGIB DIFOSFATO 280,8 mg

Excipiente (s)

OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,96 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO E 171 2,33 mg CÁPSULA
CROSPROVIDONA(TIPO A) 73,34 mg GRANULADO
POLOXAMERO 188 8 mg GRANULADO
SILICA COLOIDAL ANHÍDRA 4 mg GRANULADO
LACTOSA MONOHIDRATO 38,6 mg GRANULADO
LAURIL SULFATO DE SODIO 6,66 mg GRANULADO
ESTEARATO DE MAGNESIO 5,2 mg GRANULADO
GELATINA 98,07 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 CÁPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 10 CÁPSULAS DURAS

ENVASE CONTENIENDO 3 BLISTERS CON 10 CÁPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 10, 30

Período de vida útil: 60 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX48

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ODOMZO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma Basocelular (CBC) localmente avanzado que no es susceptible de cirugía curativa ni radioterapia.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA	ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA	ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC.	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA	ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000042-20-0



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932