

Odomzo

Sonidegib 200 mg

CÁPSULAS DURAS - Vía de administración oral

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: L01XJ02

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 oncógen 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_{mx} 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): ≥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: ≥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*		
	ODOMZO 200 mg	
	Central	Investigador local
	CBCla	C
	N=66	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 sobrevida 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)

* 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%.

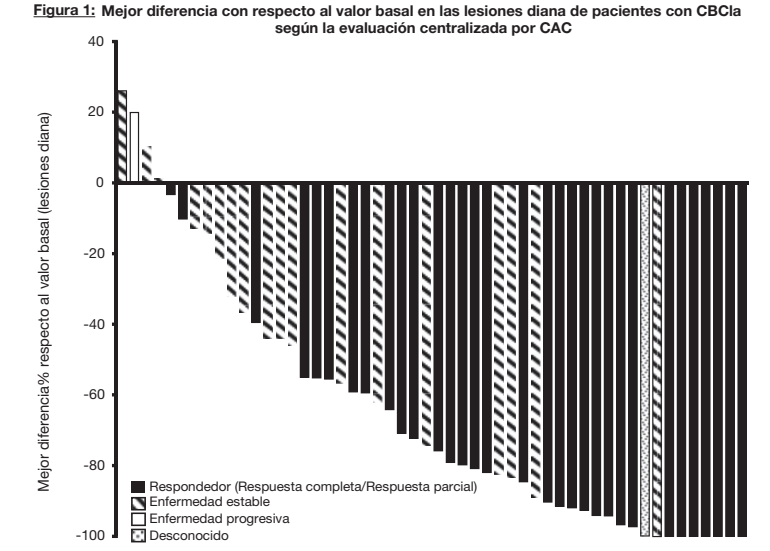
* Acontecimiento se refiere a progresión de la enfermedad o muerte por cualquier motivo.

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 CBCla a la dosis de 200 mg según la evaluación centralizada.



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 mejora 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 mejora 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_{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 *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_{9h} 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. La C_{max} 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_{9h} 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 (Vss/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 multiresistencia 2 (PMR2). A concentraciones clínicamente relevantes, Sonidegib no inhibe a los transportadores del flujo 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_{max} 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_{0-∞} 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 (CL_{Cr}) >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 CL_{Cr} (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_{0-∞} 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]	- 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.
Grado 2 sin insuficiencia renal (Cr sérica ≤LMN) [aumento de CPK >2,5 x LMN - 5 x LMN]	- 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.
Grado 3 o 4 sin insuficiencia renal (Cr sérica ≤ LMN) [Grado 3 (aumento CPK >5 x LMN - 10 x LMN)] [Grado 4 (aumento CPK >10 x LMN)]	- 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.
Grado 2, 3 o 4 con insuficiencia renal (Cr sérica >LMN)	- 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 ≤ 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, hidroxicloroquina, derivados del ácido fibrico, 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.

