

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Odomzo 200 mg cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 200 mg de sonidegib (como fosfato).

### Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 38,6 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Cápsula

Cápsulas opacas rosa contendo pó branco a quase branco com grânulos, impressa com “NVR” a tinta preta na cabeça e “SONIDEGIB 200MG” impresso a tinta preta no corpo.

O tamanho da cápsula é “Tamanho #00” (dimensões 23,3 x 8,53 mm).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Odomzo é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma basocelular (CBC) localmente avançado, sem indicação para cirurgia curativa ou radioterapia.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Odomzo apenas deve ser prescrito por ou sob a supervisão de um médico especialista com experiência na gestão das indicações aprovadas.

#### Posologia

A dose recomendada é 200 mg de sonidegib tomados oralmente.

O tratamento deve continuar enquanto se observar benefício clínico ou até que se desenvolva toxicidade inaceitável.

#### Modificações de dose devido a elevações da creatinina fosfocinase (CK) e reações adversas de tipo muscular

Pode ser necessário interromper temporariamente a dose e/ou redução da dose no tratamento com Odomzo devido a elevações CK e reações adversas de tipo muscular.

A Tabela 1 resume as recomendações para interrupção e/ou redução de dose de Odomzo na abordagem de elevações CK sintomáticas e efeitos adversos de tipo muscular (tais como mialgias, miopatias, e/ou espasmos).

**Tabela 1 Modificações de dose recomendadas e gestão de elevações CK sintomáticas e reações adversas de tipo muscular**

Gravidade da elevação da CK	Modificações de dose* e recomendações de abordagem
Grau 1 [elevação CK >LSN – 2,5 x LSN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar o tratamento com a mesma dose e monitorizar os níveis de CK semanalmente até ao retorno ao valor inicial e depois mensalmente. Monitorizar os sintomas musculares para alterações até ao retorno ao valor inicial.</li> <li>• Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.</li> </ul>
Grau 2 <b>sem</b> compromisso renal (Cr sérica $\leq$ LSN) [elevação CK >2,5 x LSN - 5 x LSN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper o tratamento e monitorizar os níveis de CK semanalmente até retorno ao valor inicial.</li> <li>• Monitorizar os sintomas musculares para alterações até ao retorno ao valor inicial. Após resolução, retomar o tratamento com o mesmo nível de dose e, depois, avaliar os níveis de CK mensalmente.</li> <li>• Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.</li> <li>• Se os sintomas ressurgirem, interromper o tratamento até retorno ao valor inicial. Reintroduzir o sonidegib na dose de 200 mg em dias alternados e seguir as mesmas recomendações de monitorização. Se os sintomas persistirem apesar da administração em dias alternados, considerar descontinuar o tratamento.</li> </ul>
Grau 3 ou 4 <b>sem</b> compromisso renal (Cr sérica $\leq$ LSN) [Grau 3 (elevação CK >5 x LSN - 10 x LSN)] [Grau 4 (elevação CK >10 x LSN)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper o tratamento e monitorizar os níveis de CK semanalmente até retorno ao valor inicial. Monitorizar os sintomas musculares para alterações até à sua resolução para o valor inicial.</li> <li>• Verificar a função renal (creatinina sérica) regularmente e assegurar que o doente está adequadamente hidratado.</li> <li>• Se a função renal <b>não está comprometida</b> e os valores CK retornarem ao valor inicial, considerar retomar o tratamento com 200 mg em dias alternados. Os níveis de CK devem ser avaliados semanalmente durante 2 meses após a re-administração do sonidegib e depois mensalmente.</li> </ul>

<p>Grau 2, 3 ou 4 <b>com</b> compromisso renal (Cr sérica &gt; LSN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se a função renal <b>está comprometida</b>, interromper o tratamento, assegurar que o doente está adequadamente hidratado e avaliar outras causas secundárias de compromisso renal.</li> <li>• Monitorizar os níveis de CK e creatinina sérica semanalmente até retorno ao valor inicial. Monitorizar os sintomas musculares para alterações até retorno ao valor inicial.</li> <li>• Se os níveis de CK e creatinina sérica voltarem ao valor inicial, considerar retomar o tratamento com 200 mg em dias alternados e avaliar os níveis de CK semanalmente durante 2 meses e depois mensalmente; em caso contrário, descontinuar o tratamento permanentemente.</li> </ul>
---	--

\* As recomendações de modificação de dose acima são baseadas na *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03*, desenvolvida pelo *National Cancer Institute (EUA)*. A CTCAE é uma classificação padronizada de eventos adversos usada na avaliação de medicamentos para terapêutica oncológica.

Cr: creatinina; LSN: limite superior do normal

#### Outras modificações de dose

A gestão de reações adversas graves ou intoleráveis pode requerer interrupção temporária do tratamento (com ou sem redução de dose subsequente) ou descontinuação.

Quando for necessária interrupção do tratamento, considere retomar Odomzo na mesma dose após resolução da reação adversa para grau  $\leq 1$ .

Se for necessária redução de dose, então a dose deve ser reduzida para 200 mg em dias alternados. Se a mesma reação adversa ocorrer após a mudança para o tratamento em dias alternados e não melhorar, considerar descontinuar o tratamento com Odomzo.

Devido à longa semivida do sonidegib, é expectável que o efeito completo de uma interrupção de tratamento ou de um ajuste da dose de sonidegib em várias reações adversas apenas ocorra após algumas semanas (ver secção 5.2).

#### Duração do tratamento

Em estudos clínicos, o tratamento com Odomzo continuou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram permitidas interrupções do tratamento de até 3 semanas, com base na tolerabilidade individual.

Os benefícios do tratamento continuado devem ser regularmente avaliados, com a duração ótima da terapêutica a variar em função de cada doente individual.

#### Populações especiais

##### *Doentes com compromisso renal*

O sonidegib não foi estudado, num estudo de farmacocinética, em doentes com compromisso renal. Com base nos dados disponíveis, a eliminação do sonidegib através do rim é negligenciável. Uma análise farmacocinética da população revelou que compromisso renal ligeiro ou moderado não tinha um efeito significativo na depuração aparente (CL/F) do sonidegib, sugerindo que não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Não estão disponíveis dados de eficácia e segurança em doentes com insuficiência renal grave.

### *Doentes com disfunção hepática*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com disfunção hepática (ver secção 5.2).

### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Os dados de segurança e eficácia em doentes com idade igual ou superior aos 65 anos não sugerem que seja necessário um ajuste da dose nestes doentes (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Odomzo em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com carcinoma basocelular não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Odomzo destina-se a uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Não devem ser mastigadas ou esmagadas. As cápsulas não devem ser abertas devido ao risco de teratogenicidade (ver secção 5.3).

Odomzo tem de ser tomado, pelo menos, duas horas após uma refeição e, pelo menos, uma hora antes da refeição seguinte para prevenir o aumento do risco de reações adversas devido à maior exposição de sonidegib quando tomado com uma refeição (ver secção 5.2). Se ocorrerem vômitos no decurso do tratamento, não é permitida a readministração ao doente antes da próxima dose programada.

Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada logo que se tenha perceção do sucedido, a não ser que tenham passado mais de seis horas desde a hora a toma estava programada; neste caso, o doente deve aguardar e tomar a próxima dose programada.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez e amamentação (ver secções 4.4 e 4.6).

Mulheres com potencial para engravidar que não cumpram com o Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo (ver secções 4.4 e 4.6).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Reações adversas de tipo muscular

No estudo principal de Fase II, foram observados espasmos musculares, mialgias, miopatias e casos de elevações CK. A maioria dos doentes tratados com Odomzo 200 mg por dia que tinham elevações CK de grau 2 ou superiores desenvolveram sintomas musculares antes das elevações CK. Para a maioria dos doentes, os sintomas musculares e as elevações CK resolveram com a gestão apropriada.

Todos os doentes que iniciem a terapêutica com Odomzo devem ser informados do risco de reações adversas de tipo muscular, incluindo a possibilidade de rabdomiólise. Os doentes devem ser instruídos para notificarem prontamente qualquer dor muscular inesperada, sensibilidade ou fraqueza que ocorram durante o tratamento com Odomzo ou se os sintomas persistirem após descontinuação do tratamento.

Os níveis de CK devem ser avaliados antes do início do tratamento e, posteriormente, conforme clinicamente indicado, por ex.: se forem notificados sintomas de tipo muscular. Se for detetada elevação clinicamente notável dos níveis de CK, deve ser avaliada a função renal (ver secção 4.2).

Devem ser seguidas as recomendações de modificação de dose ou interrupção (ver secção 4.2). A gestão de elevações acentuadas de CK usando terapêutica de suporte, incluindo hidratação adequada, deve ser considerada de acordo com os padrões locais de prática clínica e orientações terapêuticas.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sintomas de tipo muscular se Odomzo for usado em associação com alguns medicamentos que podem aumentar o potencial risco de desenvolvimento de toxicidade muscular (por ex.: inibidores CYP3A4, cloroquina, hidroxicloroquina, derivados do ácido fólico, penicilamina, zidovudina, niacina e inibidores da HMG-CoA reductase) (ver secção 4.5).

Doentes com doenças neuromusculares (ex. miopatias inflamatórias, distrofia muscular, esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal) devem ser cuidadosamente monitorizados devido ao risco aumentado de toxicidade muscular.

#### Morte embrio-fetal ou defeitos congénitos graves

Odomzo pode causar morte embrio-fetal ou defeitos congénitos graves quando administrado a mulheres grávidas. Com base no mecanismo de ação, em estudos em animais, o sonidegib demonstrou ser teratogénico e fetotóxico. As mulheres a tomar Odomzo não devem estar grávidas ou engravidar durante o tratamento e até 20 meses após terminarem o tratamento.

#### Critérios para definir uma mulher com potencial para engravidar

Uma mulher com potencial para engravidar é definida no Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo como uma mulher sexualmente madura que

- menstruou em qualquer altura durante os 12 meses consecutivos anteriores,
- não foi sujeita a histerectomia ou ooforectomia bilateral, ou que não tem uma falência ovárica permanente medicamente confirmada,
- não tem um genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina,
- se tornou amenorreica após terapêutica oncológica, incluindo tratamento com Odomzo.

#### Aconselhamento

##### *Para mulheres com potencial para engravidar*

Odomzo é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não cumpram com o Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo. Uma mulher com potencial para engravidar deve entender que:

- Odomzo expõe a criança por nascer a um risco teratogénico.
- Não deve tomar Odomzo se estiver grávida ou se planear engravidar.
- Deve ter um teste de gravidez negativo, efetuado por um profissional de saúde, nos 7 dias anteriores ao início do tratamento com Odomzo.
- Deve ter um teste de gravidez negativo mensalmente durante o tratamento, mesmo que tenha ficado amenorreica.
- Não deve engravidar enquanto toma Odomzo e durante 20 meses após a última dose.
- Deve ser capaz de cumprir com medidas contraceptivas eficazes.
- Deve usar 2 métodos de contraceção recomendados (ver a secção “Contraceção” abaixo e a secção 4.6) enquanto está a tomar Odomzo, a não ser que se comprometa a não ter relações sexuais (abstinência).
- Deve informar o seu médico se alguma das seguintes situações ocorrer durante o tratamento e durante os 20 meses seguintes à sua última toma:
  - engravidar ou pensar, por qualquer razão, que pode estar grávida,
  - falhar o seu período menstrual esperado,
  - parar de usar contraceção a não ser que se comprometa a não ter relações sexuais (abstinência),
  - necessitar de mudar o tipo de contraceção.
- Não deve amamentar enquanto toma Odomzo e durante 20 meses após a última dose.

### Para homens

O sonidegib pode passar para o sémén. Para evitar potencial exposição fetal durante a gravidez, um doente do sexo masculino deve entender que:

- Odomzo expõe a criança por nascer a um risco teratogénico, caso ele tenha atividade sexual não protegida com uma mulher grávida.
- Deve sempre usar a contraceção recomendada (ver a secção “Contraceção” abaixo e a secção 4.6).
- Informará o seu médico se a sua companheira engravidar enquanto ele toma Odomzo ou durante os 6 meses seguintes à sua última dose.

### Para profissionais de saúde

Os profissionais de Saúde devem instruir os doentes de modo a que estes entendam e aceitem todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo.

### Contraceção

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar dois métodos de contraceção recomendados, incluindo um método altamente eficaz e um método de barreira enquanto tomam Odomzo e durante 20 meses após terminar o tratamento (ver secção 4.6).

#### Homens

Os doentes do sexo masculino, mesmo aqueles que tenham feito uma vasectomia, devem utilizar sempre um preservativo (com espermicida, se disponível) quando têm relações sexuais com uma mulher, enquanto tomam Odomzo e durante 6 meses após o final do tratamento (ver secções 4.6 e 5.3).

### Teste de gravidez

O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar deve ser estabelecido nos 7 dias anteriores ao início do tratamento com Odomzo e mensalmente durante o tratamento, por meio de um teste efetuado por um profissional de saúde. Os testes de gravidez devem ter um mínimo de sensibilidade de 25 mIU/ml de acordo com a disponibilidade local. No caso de ocorrer gravidez, o tratamento não deve ser iniciado. No caso de ocorrer gravidez durante o tratamento, Odomzo deve ser interrompido imediatamente (ver secção 5.3). As doentes que apresentem amenorreia durante o tratamento com Odomzo devem continuar a efetuar testes de gravidez mensalmente enquanto em tratamento.

### Restrições à prescrição e dispensa a mulheres com potencial para engravidar

A prescrição e dispensa iniciais de Odomzo devem ocorrer nos 7 dias seguintes a um teste de gravidez negativo. As prescrições de Odomzo devem ser limitadas a 30 dias de tratamento, com a continuação do tratamento a requerer uma nova prescrição.

### Material educacional

Para ajudar os profissionais de Saúde e os doentes a evitar a exposição embrionária e fetal a Odomzo, o Titular de Autorização de Introdução no Mercado irá facultar materiais educacionais (Programa de Prevenção da Gravidez de Odomzo) para reforçar os potenciais riscos associados com a utilização do medicamento.

### Doação de sangue

Os doentes devem ser instruídos para não doar sangue enquanto tomam Odomzo e até, pelo menos, 20 meses após terminarem o tratamento.

### Doação de sêmen

Os doentes do sexo masculino não devem doar sêmen enquanto tomam Odomzo e até, pelo menos 6 meses após terminarem o tratamento.

### Fusão prematura da epífise

A fusão prematura da epífise foi observada em doentes pediátricos expostos a inibidores da Hedgehog (Hh). Em alguns casos, a fusão progrediu após a descontinuação do medicamento (ver secção 4.8).

### Interações

O tratamento concomitante com indutores CYP fortes (por ex.: rifampicina, carbamazepina ou fenitoína) deve ser evitado pois o risco de diminuição das concentrações plasmáticas e diminuição da eficácia de sonidegib não pode ser excluído (ver também secção 4.5).

### Carcinoma espinocelular (CEC) cutâneo

Os doentes com CBC avançado têm um risco aumentado de desenvolverem CEC cutâneo. Foram notificados casos de CEC cutâneo em doentes com CBC avançado tratados com Odomzo. Não foi determinado se o CEC cutâneo está relacionado com o tratamento com Odomzo. Assim, todos os doentes devem ser monitorizados rotineiramente enquanto tomam Odomzo e o CEC cutâneo deve ser tratado de acordo com a prática clínica.

### Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos para nunca darem este medicamento a outra pessoa. Quaisquer cápsulas não utilizadas no final do tratamento devem ser imediatamente eliminadas pelo doente, de acordo com as exigências locais (por ex.: devolvendo as cápsulas ao seu farmacêutico ou médico).

### Excipientes

As cápsulas de Odomzo contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O sonidegib é primariamente metabolizado pela CYP3A4 e a administração concomitante de inibidores ou indutores potentes da CYP3A4 pode aumentar ou diminuir as concentrações de sonidegib significativamente.

### Agentes que podem aumentar a concentração plasmática de sonidegib

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 800 mg de sonidegib com cetoconazol (200 mg duas vezes por dia, durante 14 dias), um inibidor potente da CYP3A, resultou num aumento de 2,25 vezes e 1,49 vezes da AUC e  $C_{max}$ , do sonidegib, respetivamente, comparativamente com sonidegib isoladamente. Com base em simulações, durações mais longas de utilização concomitante de inibidores/indutores potentes da CYP3A4 (por ex.: mais de 14 dias) levará a uma alteração de maior magnitude na exposição ao sonidegib. Se for necessária a utilização concomitante de um inibidor potente da CYP3A, a dose de sonidegib deve ser reduzida para 200 mg em dias alternados. Os inibidores potentes do CYP3A incluem, mas não estão limitados a, ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e nefazodona. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para efeitos adversos se um destes agentes for usado conjuntamente com o sonidegib.

### Agentes que podem diminuir a concentração plasmática de sonidegib

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de 800 mg de sonidegib com



rifampicina (600 mg por dia durante 14 dias), um indutor potente da CYP3A, resultou em diminuições de 72% e 54% na AUC e  $C_{max}$  de sonidegib, respetivamente, comparativamente com quando o sonidegib foi administrado isoladamente. A coadministração de sonidegib com indutores potentes da CYP3A diminui a concentração plasmática do sonidegib. A utilização concomitante de indutores potentes da CYP3A deve ser evitada; isto inclui, mas não é limitado a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*). Se um indutor potente da CYP3A4 tiver de ser usado concomitantemente com sonidegib, deve considerar-se o aumento da dose diária de sonidegib para 400-800 mg. Prevê-se que esta seja a dose de sonidegib que ajuste a AUC para o intervalo observado sem indutores, com base em dados farmacocinéticos quando o tratamento concomitante com o indutor não dura mais que 14 dias. Não é recomendado o tratamento concomitante de duração mais prolongada com indutores, uma vez que a exposição ao sonidegib será reduzida e isto pode comprometer a eficácia. A dose de sonidegib usada antes de se iniciar o indutor forte deve ser retomada quando o indutor forte for descontinuado.

Os resultados de um estudo clínico demonstraram uma alteração na exposição a sonidegib (diminuição de 32% e 38% na AUC e  $C_{max}$ ) após coadministração de uma dose única de Odomzo 200 mg com esomeprazol (um inibidor da bomba de prótons) a 40 mg por dia durante 6 dias em indivíduos saudáveis. Não se prevê que esta interação seja clinicamente significativa.

#### Efeitos de sonidegib em outros medicamentos

O sonidegib é um inibidor competitivo da CYP2B6 e CYP2C9 *in vitro*. Contudo, os resultados de um estudo de interação medicamentosa em doentes com cancro, demonstraram que a exposição sistémica da bupropiona (um substrato da CYP2B6) e da varfarina (um substrato da CYP2C9) não é alterada quando coadministrada com sonidegib. O sonidegib é também um inibidor ( $IC_{50} \sim 1,5 \mu M$ ) da proteína de resistência ao cancro da mama (*breast cancer resistance protein* -BCRP). Os doentes que utilizem concomitantemente substratos dos transportadores BCRP devem ser cuidadosamente monitorizados para reações adversas. Substâncias que sejam substratos BCRP com margem terapêutica estreita (por ex.: metotrexato, mitoxantrona, irinotecano, topotecano) devem ser evitados.

#### Agentes que podem aumentar as reações adversas de tipo muscular

Devido à sobreposição de toxicidades, os doentes a tomar Odomzo que estejam também a tomar medicamentos conhecidos por aumentarem o risco de toxicidade muscular, podem estar em risco aumentado de desenvolverem reações adversas de tipo muscular. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e serem considerados ajustes de dose se se desenvolverem sintomas musculares.

No estudo principal de Fase II, 12 (15,2%) doentes tratados com Odomzo 200 mg tomaram concomitantemente inibidores da HMG-CoA reductase (9 tomaram pravastatina, 3 tomaram inibidores da HMG-CoA reductase que não a pravastatina, incluindo rosuvastatina e simvastatina). Destes doentes, 7 (58,3%) tiveram sintomas musculares até grau 1 enquanto 43 (64,1%) doentes que não estavam a tomar inibidores da HMG-CoA reductase tiveram sintomas até grau 3. Nenhum doente a tomar inibidores da HMG-CoA reductase teve elevações CK de graus 3/4 CK, em oposição a 6 (9,0%) doentes que não estavam a tomar inibidores da HMG-CoA reductase.

#### Interação com alimentos

A biodisponibilidade do sonidegib é aumentada na presença de alimentos (ver secção 5.2). Odomzo deve ser tomado, pelo menos, duas horas após uma refeição e, pelo menos, uma hora antes da refeição seguinte.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao risco de morte embrionário ou defeitos congénitos graves causados pelo sonidegib, as

mulheres a tomar Odomzo não devem estar grávidas ou engravidar durante o tratamento e nos 20 meses seguintes após terminarem o tratamento (ver secção 4.4).

Odomzo é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não cumpram com o Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo (ver secção 4.3).

#### Em caso de gravidez ou falha de período menstrual

Se a doente engravidar, se falhar um período menstrual, ou, por qualquer razão, suspeitar que pode estar grávida, deve notificar o seu médico assistente imediatamente.

Falhas menstruais persistentes durante o tratamento com Odomzo devem ser assumidas como indicando gravidez até avaliação médica e confirmação.

#### Contraceção em homens e mulheres

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser capazes de cumprir com medidas contraceptivas eficazes. Elas devem usar dois métodos de contraceção recomendados, incluindo um método altamente eficaz e um método de barreira, durante o tratamento com Odomzo e durante 20 meses após a última dose. As mulheres com potencial para engravidar cujos períodos menstruais sejam irregulares ou que tenham parado devem seguir todo o aconselhamento sobre contraceção eficaz.

##### Homens

Não é conhecido se o sonidegib está presente no sémen. Os homens não devem tornar-se pais de uma criança ou doar sémen durante o tratamento com Odomzo e durante, pelo menos, 6 meses após terminarem o tratamento. Para evitar potencial exposição fetal durante a gravidez, os doentes do sexo masculino, mesmo aqueles que fizeram uma vasectomia, devem utilizar sempre um preservativo (com espermicida, se disponível) quando têm relações sexuais com mulheres enquanto estejam a tomar Odomzo e durante 6 meses após a última dose.

##### São recomendadas as seguintes formas de métodos altamente eficazes:

- Laqueação das trompas
- Vasectomia
- Dispositivo intrauterino (DIU)

##### São recomendados os seguintes métodos de barreira:

- Qualquer preservativo masculino (com espermicida, se disponível)
- Diafragma (com espermicida, se disponível)

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de sonidegib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram teratogenicidade e fetotoxicidade (ver secção 5.3). Odomzo é contraindicado durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se sonidegib é excretado no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves, tais como defeitos de desenvolvimento graves, em recém-nascidos/lactentes amamentados, as mulheres não devem amamentar enquanto tomam Odomzo ou durante 20 meses após terminarem o tratamento (ver secção 5.3).

#### Fertilidade

Dados de estudos em ratos e cães indicam que a fertilidade masculina e feminina pode ser irreversivelmente comprometida com Odomzo (ver secção 5.3). Adicionalmente, em estudos clínicos, foi observada amenorreia em mulheres com potencial para engravidar (ver secção 4.8). Devem ser

discutidas estratégias de preservação da fertilidade com mulheres com potencial para engravidar antes de se iniciar o tratamento com Odomzo.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Odomzo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O estudo principal de Fase II avaliou a segurança de Odomzo num total de 229 doentes adultos com CBC localmente avançado ou metastático. Os doentes foram tratados com Odomzo 200 mg por dia (n=79) ou com Odomzo 800 mg por dia (n=150). A duração mediana do tratamento foi de 11,0 meses para os doentes tratados com Odomzo na dose recomendada de 200 mg (intervalo: 1,3 a 41,3 meses). Ocorreu uma morte durante o tratamento ou nos 30 dias seguintes à toma da última dose quer nos doentes com CBC metastático ou CBC localmente avançado a tomar Odomzo 200 mg.

As reações adversas mais frequentes, ocorrendo em  $\geq 10\%$  dos doentes tratados com Odomzo 200 mg foram espasmos musculares, alopecia, disgeusia, fadiga, náuseas, dor musculoesquelética, diarreia, diminuição de peso, diminuição do apetite, mialgias, dor abdominal, cefaleias, dor, vômitos e prurido.

As reações adversas de grau 3/4 mais frequentes que ocorreram em  $\geq 2\%$  dos doentes tratados com Odomzo 200 mg foram fadiga, diminuição de peso e espasmos musculares.

Entre as reações adversas notificadas (Tabela 2), a frequência foi superior em doentes a tomar Odomzo 800 mg do que em doentes a tomar Odomzo 200 mg, exceto para dor musculoesquelética, diarreia, dor abdominal, cefaleias e prurido. Isto foi também verdadeiro para reações adversas de grau 3/4, exceto fadiga.

##### Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas medicamentosas para a dose recomendada do ensaio clínico principal de Fase II (Tabela 2) são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) versão 18. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2 Reações adversas observadas no estudo principal de Fase II**

<b>Classe de Sistema de Órgão Primária</b> Termo preferido	<b>Frequência, todos os graus</b> 200 mg
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Diminuição do apetite	Muito frequentes
Desidratação	Frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Disgeusia	Muito frequentes
Cefaleias	Muito frequentes

<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Náuseas	Muito frequentes
Diarreia	Muito frequentes
Dor abdominal	Muito frequentes
Vômitos	Muito frequentes
Dispepsia	Frequentes
Obstipação	Frequentes
Doença de refluxo gastro-esofágico	Frequentes
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Alopécia	Muito frequentes
Prurido	Muito frequentes
Eupção cutânea	Frequentes
Crescimento anormal do cabelo	Frequentes
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Espasmos musculares	Muito frequentes
Dor musculoesquelética	Muito frequentes
Mialgias	Muito frequentes
Miopatias [fadiga muscular e fraqueza muscular]	Frequentes
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Amenorreia*	Muito frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Fadiga	Muito frequentes
Dor	Muito frequentes
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Diminuição do peso	Muito frequentes
* Dos 79 doentes que receberam Odomzo 200 mg, 5 eram mulheres em idade fértil. Entre essas mulheres, foi observada amenorreia em 1 doente (20%).	

#### Anomalias laboratoriais clinicamente relevantes

As anomalias laboratoriais de grau 3/4 mais frequentemente notificadas, com uma incidência  $\geq 5\%$ , que ocorreram em doentes tratados com Odomzo 200 mg, foram aumento da lipase e aumento da CK sérica (Tabela 3).

**Tabela 3 Anomalias laboratoriais\***

Teste laboratorial	Frequência, todos os graus 200 mg
<b>Parâmetros hematológicos</b>	
Hemoglobina diminuída	Muito frequentes
Contagem de linfócitos diminuída	Muito frequentes
<b>Parâmetros bioquímicos</b>	
Creatinina sérica aumentada	Muito frequentes
Creatina fosfocinase (CK) aumentada	Muito frequentes
Glucose sérica aumentada	Muito frequentes
Lipase aumentada	Muito frequentes
Alanina amino transaminase (ALT) aumentada	Muito frequentes
Aspartato amino transaminase (AST) aumentada	Muito frequentes
Amilase aumentada	Muito frequentes
* Baseado no pior valor laboratorial após o tratamento, independentemente da <i>baseline</i> , graduado pela CTCAE versão 4.03	

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Reações adversas de tipo muscular incluindo elevações CK

A toxicidade muscular foi o efeito adverso clinicamente mais relevante notificado em doentes tratados com sonidegib e acredita-se ser um efeito da classe dos inibidores da via de sinalização Hedgehog (Hh). No estudo principal de Fase II, os espasmos musculares foram as reações adversas de “tipo muscular” mais frequentes e foram notificados em menos doentes no grupo de Odomzo 200 mg (54%) do que no grupo de Odomzo 800 mg (69%).

Foi notificado aumento da CK sérica de grau 3/4 em 8% dos doentes a tomar Odomzo 200 mg. A maioria dos doentes que tiveram elevações CK de grau 2 ou superior desenvolveram sintomas musculares antes das elevações CK. Nestes doentes, os aumentos dos valores laboratoriais de CK para grau 2 e de maior gravidade tiveram um tempo mediano até início de 12,9 semanas (intervalo 2 a 39 semanas) após início da terapêutica com Odomzo e um tempo mediano até resolução (até normalização ou grau 1) de 12 dias (IC 95%, 8 a 14 dias).

Um doente a tomar Odomzo 200 mg experienciou sintomas musculares e elevações CK acima de 10 x LSN e necessitou de fluidos intravenosos, comparativamente com 6 doentes tratados com Odomzo 800 mg.

No estudo principal de Fase II, não foi confirmado nenhum caso de rabdomiólise notificado (definido como níveis de CK >10 vezes os níveis pré-tratamento ou nível basal, ou >10 x LSN se não existia um valor basal reportado, mais um aumento de 1,5 vezes na creatinina sérica em relação ao nível pré-tratamento ou basal). No entanto, foi confirmado um caso notificado num doente tratado com Odomzo 800 mg num estudo não-principal.

### Amenorroeia

No estudo principal de Fase II, 2 (14,3%) de 14 mulheres com potencial para engravidar ou em idade de engravidar esterilizadas por ligação tubária, desenvolveram amenorroeia durante o tratamento com Odomzo 200 mg ou 800 mg uma vez por dia.

### População pediátrica

A avaliação de segurança na população pediátrica é baseada em dados de 16 doentes adultos e 60 doentes pediátricos do estudo CLDE225X2104 e 16 doentes adultos e 2 doentes pediátricos do estudo CLDE225C2301. A duração média de exposição a sonidegib durante o estudo X2104 foi de 97 dias (intervalo de 34 a 511 dias) em doentes adultos e de 55 dias (intervalo de 2 a 289 dias) em doentes pediátricos. A duração média de exposição a sonidegib durante o estudo C2301 foi de 2,8 meses (intervalo de 0,4 a 33,2 meses) em doentes adultos e de 3,5 meses (intervalo de 1,3 a 5,7 meses) em doentes pediátricos.

A toxicidade do sonidegib observada nos estudos C2301 e X2104 em adultos estava em linha com a toxicidade relacionada com o tratamento conhecida e notificada em doentes adultos com carcinoma basocelular. A toxicidade relacionada com o sonidegib notificada em doentes pediátricos foi semelhante aos resultados notificados em adultos, com as exceções de uma incidência reduzida na toxicidade muscular (por ex.: elevação de CK observada em 16,7% dos doentes pediátricos comparativamente com 50% dos adultos no estudo X2104) e da observação de um efeito de desenvolvimento pós-natal particularmente com exposição prolongada (notificado como casos de desordem da placa epifisária de falange, condensação subcondral do joelho na área da placa de crescimento, desordem epifisária do fémur distal, condropatia e dentes lascados).

### Fusão prematura da epífise

Foram notificados três casos (um caso de lesão da cartilagem, um caso de distúrbio epifisário e um caso de fratura epifisária) de distúrbios da placa de crescimento epifisária em doentes pediátricos, tratados com sonidegib durante estudos clínicos, mas uma associação causal com sonidegib não pode ser determinada de forma conclusiva. A fusão prematura da epífise foi notificada em doentes pediátricos expostos a inibidores da Hh (Hedgehog). Odomzo não deve ser utilizado em doentes pediátricos, uma vez que a segurança e a eficácia não estão estabelecidas nesta população.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Em estudos de escalonamento de dose, Odomzo foi administrado em doses até 3.000 mg oralmente, uma vez por dia. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a efeitos adversos e serem ministradas as medidas de suporte apropriadas em todos os casos de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XJ02

#### Mecanismo de ação

O sonidegib é um inibidor da via de sinalização Hh, biodisponível oralmente. Liga-se à *Smoothened* (Smo), uma molécula tipo recetor acoplado da proteína G que regula positivamente a via Hh e eventualmente ativa e liberta fatores de transcrição para o núcleo do oncogene associado ao glioma (GLI), o que induz a transcrição de genes-alvo Hh envolvidos na proliferação, diferenciação e sobrevivência. A sinalização Hh aberrante tem sido ligada à patogénese de vários tipos de cancro, incluindo o carcinoma basocelular (CBC). A ligação do sonidegib à Smo irá inibir a sinalização Hh e consequentemente bloquear a transdução do sinal.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A análise da concentração plasmática de sonidegib-QTc mostrou que o limite superior do intervalo de confiança de 95% unilateral para aumento QTc foi inferior a 5 msec na  $C_{max}$  no estado de equilíbrio para doses diárias de 800 mg, o que traduz uma exposição plasmática de 2,3 vezes comparativamente com a dose recomendada de 200 mg. Assim, não é expectável que doses terapêuticas de Odomzo causem um prolongamento do QTc clinicamente significativo. Adicionalmente, concentrações plasmáticas de sonidegib superiores às atingidas com doses terapêuticas não foram associadas com arritmias que causassem risco de vida ou *torsades de pointes*.

A resposta tumoral foi independente da dose de Odomzo ou da concentração plasmática no intervalo de doses de 200 mg a 800 mg.

#### Eficácia e segurança clínicas

Foi realizado um estudo de fase II, aleatorizado, em dupla ocultação com dois níveis de dose de Odomzo (200 mg ou 800 mg uma vez por dia) em 230 doentes com carcinoma basocelular localmente avançado (CBCla) (n=194) ou carcinoma basocelular metastático (CBCm) (n=36). Dos 230 doentes, 16 tinham um diagnóstico de Síndrome de Gorlin (15 CBCla e 1 CBCm). Os doentes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com CBCla ou CBCm que não eram elegíveis para radioterapia, cirurgia ou outros tratamentos locais, foram aleatorizados para receber Odomzo 200 mg ou 800 mg por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a taxa de resposta objetiva de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - mRECIST*) em doentes com CBCla e RECIST 1.1 em doentes com CBCm, conforme determinado pela revisão

central. Os objetivos secundários incluíram duração da resposta, tempo para a resposta do tumor e sobrevivência livre de progressão de acordo com mRECIST em doentes com CBCla e RECIST 1.1 em doentes com CBCm, conforme determinado pela revisão central.

Para doentes com CBCla, a Resposta Global Composta do Comité de Revisão Independente (CRI) foi integrada por avaliações de Ressonância Magnética (RM) avaliadas centralmente, fotografias clínicas digitais e histopatologia de acordo com mRECIST. Para CBCla, foram colhidas biópsias de punção múltipla, de cada vez que a avaliação de uma resposta era confundida pela presença de uma ulceração, quisto, e ou inflamação/fibrose. A resposta tumoral através de RM foi avaliada por RECIST 1.1. A resposta através de fotografia clínica digital foi avaliada pelos critérios adaptados da *World Health Organization* (WHO) [resposta parcial (RP):  $\geq 50\%$  redução na soma do produto dos diâmetros perpendiculares de uma lesão (SPD); resposta completa (RC): desaparecimento de todas as lesões; doença progressiva:  $\geq 25\%$  aumento na SPD das lesões]. Para uma Resposta Completa composta, todas as modalidades usadas para a avaliação tiveram que demonstrar a ausência de tumor.

Dos 230 doentes aleatorizados, 79 doentes foram alocados a Odomzo 200 mg. Destes 79 doentes, 66 (83,5%) eram doentes CBCla (37 [46,8%] com histologia agressiva e 29 [36,7%] com histologia não-agressiva) e 13 (16,5%) eram doentes CBCm. A mediana da idade de todos os doentes que receberam Odomzo 200 mg foi 67 anos (59,5% tinham mais de 65 anos de idade); 60,8% eram homens e 89,9% Caucasianos.

A maioria dos doentes (CBCla 74%, CBCm 92%) tinha tido terapêuticas anteriores incluindo cirurgia (CBCla 73%, CBCm 85%), radioterapia (CBCla 18%, CBCm 54%) e terapêuticas antineoplásicas (CBCla 23%, CBCm 23%).

Os resultados principais de eficácia por revisão central e avaliação local do investigador são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4** Resumo de eficácia por revisão central e avaliação local do investigador por FAS<sup>a</sup>

	Central CBCla N=66	Odomzo 200 mg Investigador local CBCla N=66
<b>Taxa de resposta objetiva, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
IC 95%	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
<b>Melhor resposta global, n (%)</b>		
Resposta completa	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Resposta parcial	34 (51,5)	41 (62,1)
Estabilização da doença	23 (34,8)	13 (19,7)
Progressão da doença	1 (1,5)	1 (1,5)
Desconhecido	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Tempo até resposta tumoral (meses)</b>		
Mediana	4,0	2,5
IC 95%	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
<b>Duração da resposta</b>		
Nº de eventos *	11	22
No. censurados	26	25
Mediana (meses)	26,1	15,7
IC 95%	(NE)	(12,0; 20,2)
<b>Probabilidade de ausência de eventos (%) (IC 95%)</b>		
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)
<b>Sobrevivência livre de progressão</b>		
Nº de eventos*	16	28
No. censurados	50	38
Mediana (meses)	22,1	19,4
IC 95%	(NE)	(16,6; 23,6)

Probabilidade de sobrevivência livre de  
progressão (%), (IC 95%)

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)

---

<sup>a</sup> O conjunto completo de análise incluiu todos os doentes aleatorizados (população com intenção de tratar).

<sup>b</sup> Usando apenas histologia negativa para definir RC entre os doentes que tiveram pelo menos uma RP a partir de outras modalidades (RM ou fotografia) resultou numa taxa de RC de 21,2%.

\*Evento refere-se a progressão da doença ou morte devido a qualquer razão.

FAS: *Full analysis set* – Conjunto completo de análise

IC: intervalo de confiança

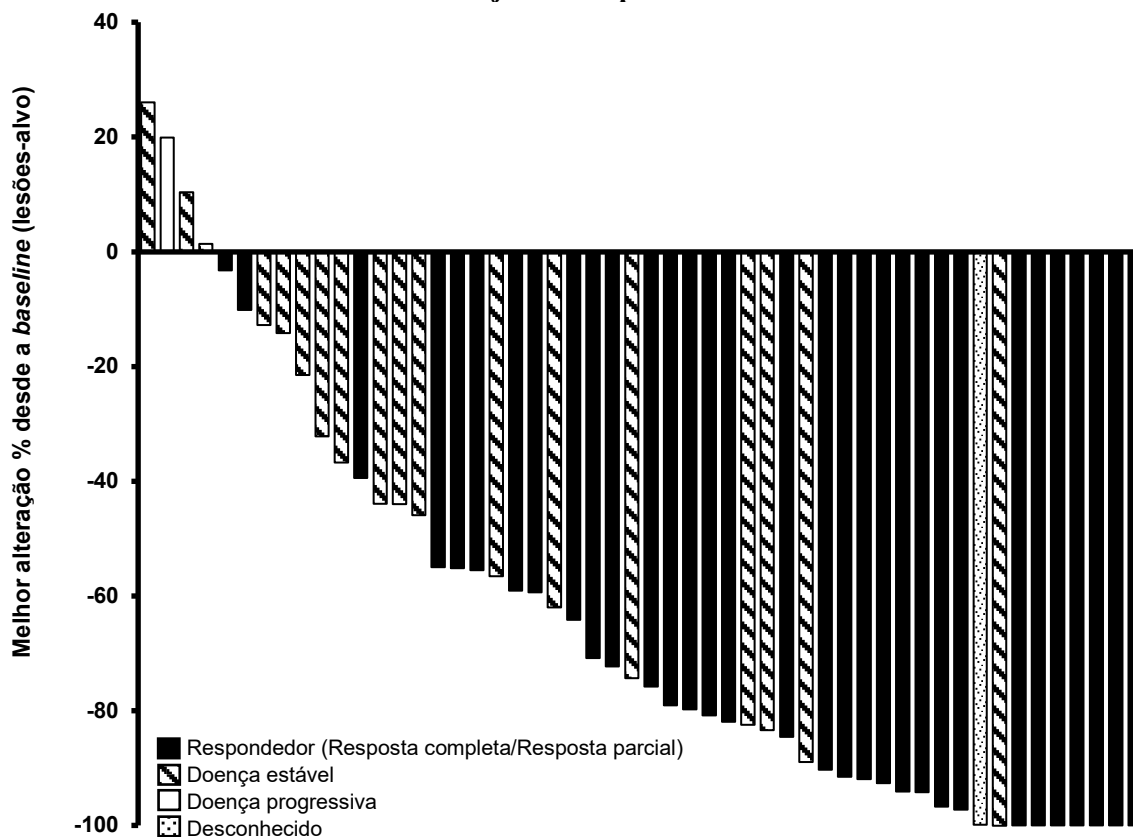
NE: não estimável

---

A figura 1 apresenta a melhor alteração no tamanho da lesão-alvo para cada doente com CBCIa (Figura 1) com a dose de 200 mg, por revisão central.



**Figura 1** Melhor alteração desde o valor inicial nas lesões-alvo de doentes CBCla na avaliação da revisão central do conjunto completo de análise



Os resultados notificados pelos doentes foram avaliados como um objetivo exploratório utilizando o Questionário da qualidade de vida de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) e o módulo associado específico sobre cancro da cabeça e do pescoço (H&N35).

A maioria dos doentes alcançaram manutenção e/ou melhoria dos sintomas relacionados com a doença, funcionamento e estado de saúde. O tempo para deterioração especificado nas escalas PRO (correspondente a agravamento >10 pontos sem melhoria subsequente) espelhou essencialmente a SLP estimada.

No estudo principal, 29,1% dos doentes descontinuaram devido a reações adversas que foram, na sua maioria, ligeiros ou moderados (ver secção 4.8).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Odomzo em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma basocelular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A eficácia e a segurança de sonidegib foi estudada em dois estudos clínicos envolvendo 62 doentes pediátricos no total. O estudo CLDE225X2104 corresponde a um estudo de Fase I/II de sonidegib em doentes pediátricos com meduloblastoma recorrente ou refratário ou outros tumores potencialmente dependentes da via de sinalização Hedgehog (Hh) e em doentes adultos com meduloblastoma recorrente ou refratário. O estudo CLDE225C2301 corresponde a um estudo de Fase II, multicêntrico, de ensaio aberto e braço único da eficácia e segurança de sonidegib oral em doentes com meduloblastoma recorrente ativado por Hh. Os resultados mostram uma falha significativa de eficácia apesar da estratégia de enriquecimento focada no meduloblastoma ativado por Hh.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração de uma dose única de Odomzo (100 mg a 3.000 mg) sem alimentos a doentes com cancro, a mediana de tempo até ao pico de concentração ( $T_{max}$ ) foi 2 a 4 horas. Sonidegib revelou aumentos proporcionais à dose na AUC e  $C_{max}$  no ao longo do intervalo de doses de 100 mg a 400 mg, mas menos do que os aumentos proporcionais à dose acima de 400 mg. Não houve evidência de alteração na eliminação com dose repetida com base na análise farmacocinética da população e a acumulação estimada no estado de equilíbrio foi 19 vezes independentemente da dose. O estado de equilíbrio foi atingido aproximadamente 4 meses após início de sonidegib. O estado de equilíbrio  $C_{trough}$  para 200 mg foi 830 ng/ml (intervalo de 200 a 2.400 ng/ml) em doentes oncológicos. Comparativamente com o estado em jejum, a  $C_{max}$  e a AUC de Odomzo 800 mg foi aumentada 7,8 e 7,4 vezes, respetivamente quando a dose foi administrada com uma refeição rica em gordura. Comparativamente com o estado de jejum, a  $C_{max}$  e a AUC de Odomzo 200 g aumentaram 2,8 e 3,5 vezes, respetivamente, quando a dose foi administrada com uma refeição ligeira. Em comparação com o estado de jejum, a  $C_{max}$  e a AUC de 200 mg de Odomzo aumentaram 1,8 e 1,6 vezes, respetivamente, quando foi tomada uma refeição moderada 2 horas antes da administração. Uma refeição moderada, tomada 1 hora após a administração de Odomzo 200 mg, proporcionou exposições semelhantes comparativamente com o estado de jejum.

### Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população de 351 doentes que receberam doses orais de Odomzo num intervalo de doses de 100 mg a 3.000 mg, o volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio ( $V_{ss}/F$ ) foi 9.170 litros. O nível de sonidegib na pele, no estado de equilíbrio, foi 6 vezes maior do que no plasma.

O sonidegib ligou-se fortemente às proteínas plasmáticas humanas (albumina sérica humana e glicoproteína alfa-1 ácida) *in vitro* (>97%), e a ligação não foi dependente da concentração de 1 ng/ml a 2.500 ng/ml.

Com base nos dados *in vitro*, sonidegib não é um substrato de gp-P, BCRP ou proteína multi-resistente (MRP2). Sonidegib não inibiu os transportadores de efluxo apical, gp-P ou MRP2, os transportadores da captação hepática OATP1B1 ou OATP1B3, os transportadores aniónicos orgânicos OAT1 e OAT3, ou os transportadores de catiões orgânicos OCT1 ou OCT2 em concentrações clinicamente relevantes.

### Biotransformação

O sonidegib é primariamente metabolizado pela CYP3A4. O sonidegib inalterado representou 36% da radioatividade circulante e o principal metabolito circulante (45% de exposição parental) identificado no plasma é o produto de hidrólise do sonidegib e é farmacologicamente inativo. Todos os metabolitos foram 4 a 90 vezes menos potentes que o sonidegib.

### Eliminação

O sonidegib e os seus metabolitos são eliminados primariamente por via hepática com 93,4% da dose administrada recuperada nas fezes e 1,95% recuperado na urina. O sonidegib inalterado nas fezes representou 88,7% da dose administrada e não foi detetável na urina. A semivida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) do sonidegib estimada a partir de modelação da população farmacocinética foi aproximadamente 28 dias.

### Populações especiais

#### *Doentes com compromisso hepático*

A farmacocinética de sonidegib foi avaliada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A; n=8), moderado (Child-Pugh classe B; n=8) ou grave (Child-Pugh classe C,

n=9) e em 8 indivíduos saudáveis com função hepática normal. A  $C_{max}$  de sonidegib após uma dose única oral de 800 mg foi 20%, 21% e 60% mais baixa em caso de compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparativamente com função hepática normal.  $AUC_{inf}$  de sonidegib foi 40%, 22% e 8% mais baixa, respetivamente.  $AUC_{last}$  foi 35% mais baixa em caso de compromisso hepático ligeiro e 14% mais elevada em situação de compromisso hepático moderado e 23% mais baixa em compromisso hepático grave. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático.

#### Doentes com compromisso renal

O efeito do compromisso renal na exposição sistémica de sonidegib não foi estudado. Dado que sonidegib não é excretado por via renal, não é expectável qualquer alteração na exposição sistémica em doentes com compromisso renal. Uma análise farmacocinética da população não encontrou influência significativa da função renal (depuração de creatinina >27 ml/min) na depuração aparente (CL/F) de sonidegib sugerindo que não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal.

#### Efeito da idade, peso e género

Análises farmacocinéticas da população revelaram que não existem efeitos da idade clinicamente relevantes (intervalo testado de 20-93 anos, média 61 anos), peso (intervalo testado 42-181 kg, média 77 kg), género, ou depuração de creatinina (intervalo testado 27,3-290 ml/min, média 92,9 ml/min) na exposição sistémica de sonidegib.

#### Efeito da etnia

A  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  do sonidegib em voluntários saudáveis Japoneses foram 1,56 e 1,68 vezes superiores, respetivamente, às observadas em voluntários saudáveis ocidentais, para uma dose única de 200 mg.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O sonidegib foi avaliado em ratos e cães.

#### Toxicologia geral

A maioria dos efeitos adversos do sonidegib pode ser atribuída ao seu mecanismo de ação farmacológico sobre as vias de desenvolvimento e os efeitos em ratos e cães foram semelhantes. A maioria dos efeitos ocorreu com exposições próximas das exposições humanas pretendidas. Estes efeitos observados com exposições clinicamente relevantes incluíram fecho das placas de crescimento dos ossos, efeitos no crescimento dos doentes, efeitos no trato reprodutor masculino e feminino e atrofia dos folículos pilosos com alopecia, toxicidade gastrointestinal com perda de peso corporal e efeitos nos nódulos linfáticos. Com exposições bem acima da exposição clínica, um órgão-alvo adicional foi o rim.

#### Carcinogénese e mutagénese

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com sonidegib, mas o sonidegib não foi genotóxico em estudos efetuados *in vitro* e *in vivo*.

#### Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

O sonidegib mostrou ser fetotóxico em coelhos, conforme evidenciado por aborto e/ou reabsorção completa dos fetos, e teratogénico resultando em malformações graves com exposições muito baixas. Os efeitos teratogénicos incluíram malformações vertebrais, dos membros distais e digitais, malformações craniofaciais graves e outros defeitos graves da linha média. Foi também observada fetotoxicidade em coelhos com exposições maternas muito baixas. Verificou-se fertilidade reduzida com exposição baixa em ratos fêmeas. Para ratos machos tratados com sonidegib, exposições até aproximadamente 2 vezes a exposição clínica não impactaram a fertilidade masculina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Crospovidona Tipo A  
Lactose monohidratada  
Estearato de magnésio  
Poloxâmero (188)  
Sílica, coloidal anidra  
Laurilsulfato de sódio

#### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Dióxido de titânio (E171)

#### Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)  
Propilenoglicol (E1520)  
Shellac

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

10 x 1 cápsula em blisters perfurados de dose unitária de PCTFE/PVC/Alu

Cada embalagem contém 10 ou 30 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1030/001

EU/1/15/1030/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da autorização inicial: 14 de Agosto de 2015

Data da última renovação: 20 maio 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos de envio de RPS relativos a este medicamento estão definidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos na Web.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Competente Nacional o seguinte:

- A secção nacional da DHPC
- A metodologia para recolha de informação sobre a utilização de Odomzo e a adesão ao programa de Farmacovigilância de gravidez e a sua efetividade
- O formato e conteúdo dos materiais para os profissionais de saúde e doentes

O Titular de AIM deve distribuir uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde na altura do lançamento do medicamento, a qual deve conter o seguinte:

- Texto principal como acordado pelo CHMP
- Requisitos nacionais específicos acordados com a Autoridade Nacional Competente sobre:
  - Distribuição do medicamento
  - Medidas para garantir que todas as ações apropriadas foram tomadas antes de Odomzo ser prescrito e dispensado

O Titular de AIM deve garantir continuamente que todos os médicos que se espera vir a prescrever Odomzo recebem o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento
- Material educacional para o profissional de saúde
- Cartão de informação para o profissional de saúde
- Material educacional para o doente
- Cartão de informação para o doente

O material educacional de Odomzo para o profissional de saúde deve conter os seguintes elementos chave:

- Breve introdução sobre Odomzo, a sua indicação e posologia aprovadas
- Um requisito para informar os doentes sobre os riscos teratogénicos associados a Odomzo e a necessidade de evitar a exposição fetal
- Descrição do programa de prevenção de gravidez e categorização dos doentes com base no género e potencial para engravidar
- Informação sobre os métodos recomendados de contraceção em homens e mulheres
- Obrigações do profissional de saúde em relação à prescrição de Odomzo
- Conselhos de segurança para mulheres com potencial para engravidar
- Conselhos de segurança para homens
- Requisitos em caso de gravidez
- Informar os doentes que estes não devem doar sangue durante o tratamento com Odomzo e até 20 meses após a sua última dose
- Lista de verificação para o profissional de saúde que garanta que os doentes recebem o aconselhamento apropriado
- Necessidade de garantir que todos os doentes preenchem e assinam o Formulário de Verificação de Aconselhamento de Odomzo, o qual deve estar presente no material educacional para o profissional de saúde
- Notificação de efeitos adversos

O material educacional de Odomzo para o doente deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação para o doente sobre os riscos teratogénicos associados a Odomzo e a necessidade de evitar a exposição fetal
- A necessidade de contraceção adequada e definição de contraceção adequada
- Mecanismo específico nacional ou outro aplicável para que a prescrição de Odomzo seja dispensada
- Não dar Odomzo a qualquer pessoa, bem como informação sobre a eliminação do medicamento não desejada e a necessidade de manter as cápsulas de Odomzo fora da vista e do alcance das crianças
- Que o doente não deve doar sangue durante o tratamento e até, pelo menos, 20 meses após a sua última dose
- Que o doente não deve amamentar durante o tratamento e até 20 meses após a sua última dose
- Que o doente deve informar o profissional de saúde sobre qualquer efeito adverso
- Informação para mulheres com potencial para engravidar
- Informação para homens

O cartão de informação para o profissional de saúde deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação para mulheres com potencial para engravidar



- Informação para homens
- Necessidade de dizer aos doentes para notificarem imediatamente o profissional de saúde que o trata em caso de suspeita de gravidez numa doente feminina, ou numa parceira feminina de um doente do sexo masculino
- Lembrar os doentes para devolver as cápsulas não utilizadas no fim do tratamento (a eliminação vai depender dos requisitos locais)
- Lembrar os doentes para não doar sangue durante o tratamento e até 20 meses após a última dose

O cartão de informação para o doente deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação para os doentes sobre os riscos teratogénicos associados a Odomzo e a necessidade de evitar a exposição fetal
- Não doar sangue durante o tratamento e até 20 meses após a última dose
- Informação para mulheres com potencial para engravidar
- Informação para homens
- Para devolver as cápsulas não utilizadas no fim do tratamento (a eliminação vai depender dos requisitos locais)
- Números de telefone para contacto de emergência

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Odomzo 200 mg cápsulas  
sonidegib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 200 mg de sonidegib (como fosfato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. **Leia o folheto informativo para obter mais informações.**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Cápsulas**

10 x1 cápsula  
30 x1 cápsula

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
**Consultar o folheto informativo antes de utilizar.**  
Não esmague, abra ou mastigue a cápsula.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Risco de defeitos congênitos graves.  
Não utilizar durante a gravidez ou amamentação.  
Tem de seguir o Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Quaisquer medicamentos não utilizados devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1030/001	10 cápsulas
EU/1/15/1030/002	30 cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Odomzo 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Odomzo 200 mg cápsulas  
sonidegib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Odomzo 200 mg cápsulas sonidegib

Odomzo pode causar defeitos congénitos graves. Pode levar à morte do bebé antes do nascimento ou pouco depois do nascimento. Não deve engravidar enquanto tomar este medicamento. Deve seguir as instruções sobre contraceção contidas neste folheto.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Odomzo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Odomzo
3. Como tomar Odomzo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Odomzo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Odomzo e para que é utilizado**

##### **O que é Odomzo**

Odomzo contém a substância ativa sonidegib. É um medicamento antineoplásico.

##### **Para que é utilizado Odomzo**

Odomzo é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro de pele chamado carcinoma basocelular. É utilizado quando o cancro alastrou localmente e não pode ser tratado com cirurgia ou radiação.

##### **Como atua Odomzo**

O crescimento normal das células é controlado por vários sinais químicos. Em doentes com carcinoma basocelular, ocorrem alterações nos genes que controlam uma parte deste processo, conhecido como “via hedgehog”. Isto ativa sinais que fazem com que as células cancerígenas cresçam fora de controlo. Odomzo atua bloqueando este processo, impedindo as células neoplásicas de crescer e formar novas células.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Odomzo**

Leia as instruções específicas que lhe forem dadas pelo seu médico, particularmente sobre os efeitos de Odomzo em bebés antes do nascimento.

Leia cuidadosamente e siga as instruções da brochura do doente e do cartão de informação que lhe foram dados pelo seu médico.

##### **Não tome Odomzo**

- se tem alergia ao sonidegib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na



secção 6).

- se está grávida ou pensa que pode estar grávida. Isto porque Odomzo pode causar danos ou morte ao seu bebé antes de nascer (ver secção “Gravidez”).
- se está a amamentar. Isto porque não se sabe se Odomzo pode passar para o leite materno e causar danos ao seu bebé (ver secção “Amamentação”).
- se puder engravidar mas não possa ou não queira seguir as medidas necessárias de prevenção de gravidez, que estão listada no Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo.

Não tome Odomzo se alguma das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Odomzo.

Informação adicional sobre os tópicos acima pode ser encontrada nas secções “Gravidez”, “Amamentação”, “Fertilidade” e “Contraceção para mulheres e homens”.

### **Advertências e precauções**

- Odomzo pode causar problemas musculares. Informe o seu médico antes de tomar Odomzo se tiver uma história de câimbras ou fraqueza muscular ou se estiver a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos (por ex.: medicamentos para tratar o colesterol elevado) podem aumentar o risco de problemas musculares. Informe o seu médico ou farmacêutico **imediatamente** se os seus músculos doerem ou se tiver câimbras musculares inexplicadas ou fraqueza muscular durante o tratamento com Odomzo. O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose, ou interromper o tratamento temporaria ou permanentemente.
- Não deve doar sangue durante o tratamento com Odomzo e durante 20 meses após ter terminado o seu tratamento.
- Se é homem, não deve doar sémen em qualquer momento durante o tratamento e durante 6 meses após a última dose.
- O seu médico irá verificar a sua pele regularmente para averiguar outro tipo de cancro chamado carcinoma de células escamosas cutâneo (CCEC). Não se sabe se o CCEC pode estar relacionado com o tratamento com Odomzo. Normalmente, este tipo de cancro aparece na pele danificada pelo sol, não alastra e pode ser curado. Informe o seu médico se notar quaisquer alterações na sua pele.
- Nunca dê este medicamento a mais ninguém. No final do tratamento, deve devolver as cápsulas não utilizadas. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre para onde devolver as cápsulas.

### **Análises sanguíneas durante o tratamento com Odomzo**

O seu médico irá efetuar análises sanguíneas antes do tratamento e, possivelmente, também durante o tratamento. Estas análises irão avaliar a saúde dos seus músculos através da medição dos níveis de uma enzima no seu sangue chamada creatina fosfocinase.

### **Crianças e adolescentes (menos de 18 anos de idade)**

Odomzo não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Foram observados problemas no crescimento dos dentes e ossos com este medicamento. Odomzo pode interromper o crescimento ósseo em crianças e adolescentes. Isto também pode acontecer após a descontinuação do tratamento.

### **Outros medicamentos e Odomzo**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem prescrição médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Odomzo pode afetar o modo como alguns medicamentos atuam. Alguns outros medicamentos podem também afetar o modo como Odomzo atua, ou tornar mais provável que venha a ter efeitos secundários.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos tais como estatinas e derivados do ácido fibríco, usados para tratar o colesterol elevado.
- vitamina B3, também conhecida como niacina
- medicamentos tais como metotrexato, mitoxantrona, irinotecano ou topotecano, usados para

tratar alguns tipos de cancro ou outras doenças tais como problemas graves nas articulações (artrite reumatoide) e psoríase.

- medicamentos tais como telitromicina, rifampina ou rifabutina, usados para tratar infeções bacterianas.
- medicamentos tais como cetoconazol (não incluindo champôs e cremes), itraconazol, posaconazol ou voriconazol, usados para tratar infeções fúngicas,
- medicamentos tais como cloroquina e hidroxicloroquina, usados para tratar infeções parasitárias, bem como outras doenças tais como artrite reumatoide ou lúpus eritematoso.
- medicamentos tais como ritonavir, saquinavir ou zidovudina, usados para tratar SIDA ou VIH.
- medicamentos tais como carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, usados para tratar convulsões agudas.
- um medicamento chamado nefazodona, usado para tratar a depressão.
- um medicamento chamado penicilamina, usado para tratar problemas articulares graves (artrite reumatoide).
- um medicamento derivado de plantas chamado erva de S. João (também conhecido como *Hypericum perforatum*), usado para tratar a depressão.

Se alguma das situações acima se aplicar a si ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Odomzo.

Estes medicamentos devem ser usados com precaução ou podem ter de ser evitados durante o seu tratamento com Odomzo. Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu médico pode necessitar de lhe prescrever um medicamento alternativo.

Durante o seu tratamento com Odomzo, deve também informar o seu médico ou farmacêutico se lhe for prescrito qualquer outro medicamento que não tenha tomado anteriormente.

### Gravidez

Não tome Odomzo se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar durante o seu tratamento ou durante os 20 meses seguintes após ter terminado o seu tratamento. Deve parar de tomar Odomzo e falar imediatamente com o seu médico se engravidar ou se suspeitar que pode estar grávida. Odomzo pode causar defeitos congénitos graves ao seu bebé ou levar à morte do seu bebé antes de nascer. As instruções específicas (Programa de Prevenção de Gravidez de Odomzo) que lhe forem dadas pelo seu médico contêm informação, particularmente sobre os efeitos de Odomzo em bebés antes do nascimento.

### Amamentação

Não amamente durante o seu tratamento ou durante os 20 meses seguintes após o seu tratamento ter terminado. Não é conhecido se Odomzo pode passar para o leite materno e causar danos ao seu bebé.

### Fertilidade

Odomzo pode ter impacto na fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se planejar ter filhos no futuro.

## **Contraceção para mulheres e homens**

### Mulheres

Antes de começar o tratamento com Odomzo, pergunte ao seu médico se poderá ser capaz de engravidar, mesmo que o seu período tenha parado (menopausa). É importante que verifique com o seu médico se existe um risco de poder engravidar.

Se tiver capacidade de engravidar:

- deve tomar precauções para não engravidar enquanto está a tomar Odomzo,
- deve usar 2 métodos de contraceção, um altamente eficaz e um método de barreira (ver exemplos abaixo) enquanto está a tomar Odomzo,

- deve continuar a usar esta contraceção durante 20 meses após ter parado de tomar Odomzo, uma vez que pequenas quantidades de medicamento podem permanecer no organismo durante bastante tempo.

O seu médico discutirá consigo o melhor método contracetivo para si.

Deve utilizar um método altamente eficaz, tais como:

- um dispositivo intrauterino (DIU)
- esterilização cirúrgica.

Deve também utilizar um método de barreira, tais como:

- um preservativo (com espermicida, se disponível)
- um diafragma (com espermicida, se disponível).

O seu médico irá fazer-lhe um teste de gravidez:

- pelo menos 7 dias antes de iniciar o tratamento – para se assegurar de que não está já grávida
- mensalmente durante o tratamento.

Durante o tratamento e durante 20 meses após ter terminado o seu tratamento, informe imediatamente o seu médico se:

- pensa que a sua contraceção não funcionou por qualquer razão
- o seu período parou
- parar de usar contraceção
- necessitar de mudar de contraceção

### Homens

Enquanto está a tomar Odomzo, utilize sempre um preservativo (com espermicida, se disponível) quando tem relações sexuais com uma parceira do sexo feminino, mesmo que tenha feito uma vasectomia. Deve continuar a fazer isto durante 6 meses após o seu tratamento ter terminado.

Informe imediatamente o seu médico se a sua parceira engravidar enquanto você está a tomar Odomzo e durante 6 meses após terminar o tratamento.

Não deve doar sémen durante o seu tratamento e durante 6 meses após ter terminado o seu tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que Odomzo afete a sua capacidade de conduzir ou usar quaisquer ferramentas ou máquinas. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### **Odomzo contém lactose**

Odomzo contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Odomzo**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Tomar este medicamento**

A dose recomendada é 200 mg (1 cápsula) por dia.

- Não coma durante 2 horas antes de tomar Odomzo e durante 1 hora depois
- Tome a sua cápsula à mesma hora todos os dias. Isto irá ajudá-lo a lembra-se de tomar o seu medicamento.
- Engula a cápsula inteira. Não abra, mastigue ou esmague a cápsula. Deve ser evitado qualquer contacto com o conteúdo das cápsulas, pois pode ter efeitos nocivos

Não altere a sua dose sem falar com o seu médico. Não exceda a dose recomendada prescrita pelo seu médico. Se vomitar após engolir a cápsula, não tome mais cápsulas até à sua próxima dose planeada.

#### **Durante quanto tempo tomar Odomzo**

Continue a tomar Odomzo durante o tempo que o seu médico lhe disser. Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Odomzo, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **Se tomar mais Odomzo do que deveria**

Se tomar mais Odomzo do que deveria, ou se alguém acidentalmente tomar este medicamento, fale com um médico ou dirija-se a um hospital imediatamente. Leve consigo o medicamento, a embalagem e o folheto informativo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Odomzo**

Se se esquecer de tomar uma dose de Odomzo, tome-a logo que se lembre. Se tiverem passado mais de 6 horas desde a hora em que devia ter tomado a dose, então tome a próxima dose à hora planeada. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Odomzo**

Não pare de tomar Odomzo sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Odomzo pode causar defeitos congénitos graves. Não deve engravidar enquanto toma este medicamento (ver “Gravidez”, “Amamentação”, “Fertilidade” e “Contraceção para mulheres e homens” na secção 2 para mais informações).

Pare de tomar Odomzo e informe o seu médico imediatamente se notar qualquer uma das seguintes manifestações, pois podem ser sinais de uma reação alérgica:

- Dificuldade em respirar ou engolir
- Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- Comichão grave na pele, com eritema avermelhado ou bolhas.

#### **Alguns efeitos secundários podem ser graves**

Informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente se notar algum dos sintomas seguintes:

- câimbras musculares graves, dores musculares ou fraqueza muscular. Estes podem ser sinais de um problema chamado rabdomiólise, que envolve a quebra do tecido muscular.
- urina escura, diminuição da quantidade de urina ou não urinar. Estes podem ser sinais de que as suas fibras musculares estão a quebrar, o que é prejudicial para os seus rins.

#### **Outros efeitos secundários possíveis**

Se algum destes efeitos secundários se agravar, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- câimbras musculares, dores musculares, dor nos ossos, ligamentos e tendões
- ausência de períodos menstruais
- diarreia ou azia
- diminuição do apetite
- dor de cabeça
- paladar alterado ou sabor estranho na boca

- dor na barriga
- indisposição
- vômitos
- comichão
- perda de cabelo
- cansaço
- dor
- perda de peso.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- mal-estar do estômago ou indigestão
- obstipação
- erupção cutânea
- crescimento anormal de cabelo
- sede, pouca quantidade de urina, perda de peso, pele seca e ruborizada, irritabilidade (possíveis sintomas de baixos níveis de fluidos no organismo, conhecido como desidratação).

Durante o tratamento com Odomzo, pode também ter alguns **resultados de testes sanguíneos anormais**, Estes podem alertar o seu médico para possíveis alterações no funcionamento de algumas partes do seu organismo, por exemplo:

- níveis elevados das seguintes enzimas: creatina fosfocinase (função muscular), lipase e/ou amilase (função pancreática), alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) (função hepática)
- nível elevado de creatinina (função renal)
- nível elevado de açúcar no sangue (conhecido como hiperglicemia)
- baixo nível de hemoglobina (necessária para transportar oxigénio no sangue)
- baixo nível de glóbulos brancos.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Odomzo**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Odomzo**

- A substância ativa é o sonidegib (como fosfato). Cada cápsula contém 200 mg de sonidegib.
- Os outros componentes são:
  - Conteúdo da cápsula: crospravidona tipo A, lactose monohidratada (ver secção 2 “Odomzo contém lactose”), estearato de magnésio, poloxâmero 188, sílica anidra coloidal, laurilsulfato de sódio.

- Invólucro da cápsula: gelatina, óxido de ferro vermelho(E172), dióxido de titânio.
- Tinta de impressão: óxido de ferro preto(E172), propilenoglicol (E1520), goma laca.

### **Qual o aspeto de Odomzo e conteúdo da embalagem**

As cápsulas de Odomzo 200 mg são rosa e opacas. São impressas com “SONIDEGIB 200MG” e “NVR”.

Odomzo é fornecido em blisters perfurados de dose unitária contendo 10 x1 cápsula. Está disponível em embalagens de 10 e 30 cápsulas.

Poderão não ser comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tél/Tel: +31 23 568 55 01

#### **Lietuva**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

#### **България**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Тел: +31 23 568 55 01

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tél/Tel: +31 23 568 55 01

#### **Česká republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

#### **Magyarország**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel.: +31 23 568 55 01

#### **Danmark**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tlf: +31 23 568 55 01

#### **Malta**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

#### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Tel: +49 21 440 39 90  
E-mail: info.de@sunpharma.com

#### **Nederland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

#### **Eesti**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

#### **Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tlf: +31 23 568 55 01

#### **Ελλάδα**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Τηλ: +31 23 568 55 01

#### **Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 (1) 97 99 860

#### **España**

Sun Pharma Laboratorios S.L.  
Tel: +34 93 342 78 90

#### **Polska**

Ranbaxy (Poland)  
Tel.: +48 22 642 07 75

#### **France**

Sun Pharma France Tél:+33 1 41 44 44 50

#### **Portugal**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

**Hrvatska**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel.: +31 23 568 55 01

**Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

**Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Sími: +31 23 568 55 01

**Italia**

Sun Pharma Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 33 49 07 93

**Κύπρος**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Τηλ: +31 23 568 55 01

**Latvija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

**România**

Terapia S.A.  
Tel:+40 264 50 15 00

**Slovenija**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

**Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

**Suomi/Finland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Puh/Tel: +31 23 568 55 01

**Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Tel: +31 23 568 55 01

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Ranbaxy UK Ltd  
Tel: +44 (0) 208 848 8688

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Como parte do Programa de Prevenção da Gravidez de Odomzo, todos os doentes receberão:

- Uma Brochura do Doente
- Um Cartão de Informação para o Doente

Por favor consultar estes documentos para mais informação.