

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Odomzo 200 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține sonidegib 200 mg (sub formă de fosfat).

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 38,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă (capsulă).

Capsulă opacă, de culoare roz, conținând o pulbere albă până la aproape albă, cu granule, cu „NVR” inscripționat cu cerneală neagră pe capac și „SONIDEGIB 200MG” inscripționat cu cerneală neagră pe corp.

Mărimea capsulei este „Mărime #00” (dimensiuni 23,3 x 8,53 mm).

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Odomzo este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazal celular avansat local (CBC), care nu poate fi tratat chirurgical sau prin radioterapie.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Odomzo trebuie prescris numai de un medic specialist cu experiență în tratarea indicației aprobate sau sub supravegherea acestuia.

#### Doze

Doza recomandată este sonidegib 200 mg, administrată oral.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

#### Ajustarea dozei cauzată de creșterea valorii creatin fosfokinazei (CK) și de apariția reacțiilor adverse musculare

Pot fi necesare întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Odomzo din cauza creșterii valorii CK și a apariției reacțiilor adverse musculare.

Tabelul 1 sintetizează recomandările privind întreruperea administrării dozei și/sau reducerea dozei de Odomzo pentru tratarea creșterilor simptomatice ale valorii CK și apariției reacțiilor adverse musculare (cum sunt mialgie, miopatie și/sau spasm).

**Tabelul 1 Ajustări recomandate ale dozei și tratarea creșterilor simptomatice ale valorii CK și apariției reacțiilor adverse musculare**

Severitatea creșterii valorii CK	Recomandări privind ajustările dozei* și tratamentul
Grad 1 [creșterea valorii CK >LNS – 2,5 x LNS]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se continuă tratamentul la aceeași doză și se monitorizează săptămânal valorile CK până la revenirea la valorile inițiale și apoi lunar. Se monitorizează simptomele musculare pentru se identifica modificări până la revenirea la valorile inițiale.</li> <li>• Se verifică regulat funcția renală (creatinină plasmatică) și se asigură faptul că pacientul este hidratat în mod adecvat.</li> </ul>
Grad 2 <b>fără</b> insuficiență renală (Cr plasmatică ≤ LNS) [creșterea valorii CK >2,5 x LNS - 5 x LNS]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul și se monitorizează săptămânal valorile CK până la revenirea la valorile inițiale.</li> <li>• Se monitorizează simptomele musculare pentru a se identifica modificări până la revenirea la valorile inițiale. La rezolvarea simptomelor, se reia tratamentul cu aceeași schemă de tratament și ulterior se măsoară valoarea CK.</li> <li>• Se verifică regulat funcția renală (creatinină plasmatică) și se asigură faptul că pacientul este hidratat în mod adecvat.</li> <li>• Dacă simptomele reapar, se întrerupe tratamentul până la revenirea la valorile inițiale. Se reintroduce sonidegib la 200 mg, administrat la două zile, și se urmează aceleași recomandări privind monitorizarea. Dacă simptomele persistă în ciuda administrării dozei la două zile, se va avea în vedere întreruperea definitivă a tratamentului.</li> </ul>
Grad 3 sau 4 <b>fără</b> insuficiență renală (Cr plasmatică ≤ LNS) [Grad 3 (creșterea valorii CK >5 x LNS - 10 x LNS)] [Grad 4 (creșterea valorii CK >10 x LNS)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul și se monitorizează săptămânal valorile CK până la revenirea la valorile inițiale. Se monitorizează simptomele musculare pentru se identifica modificări până la revenirea la valorile inițiale.</li> <li>• Se verifică regulat funcția renală (creatinină plasmatică) și se asigură faptul că pacientul este hidratat în mod adecvat.</li> <li>• Dacă funcția renală <b>nu este afectată</b> și valoarea CK revine la valoarea inițială, se va avea în vedere reluarea tratamentului la 200 mg, administrat la două zile. Valorile CK trebuie măsurate săptămânal, timp de 2 luni de la reluarea administrării sonidegib și ulterior lunar.</li> </ul>

<p>Grad 2, 3 sau 4 <b>cu</b> insuficiență renală (Cr plasmatică &gt; LNS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacă funcția renală <b>este afectată</b>, se întrerupe tratamentul, se asigură faptul că pacientul este hidratat în mod adecvat și se evaluează alte cauze secundare ale insuficienței renale.</li> <li>• Se monitorizează săptămânal valorile CK și valorile creatininei până la revenirea la valorile inițiale. Se monitorizează simptomele musculare pentru se identifica modificări până la revenirea la valorile inițiale.</li> <li>• Dacă valorile CK și ale creatininei plasmatică revin la valorile inițiale, se va avea în vedere reluarea tratamentului la 200 mg, administrat la două zile, și se vor măsura săptămânal valorile CK, timp de 2 luni și ulterior lunar; altfel, se va întrerupe definitiv tratamentul.</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* Recomandările de mai sus privind ajustarea dozei se bazează pe Criteriile comune terminologice privind reacțiile adverse (CTCAE) v4.03, dezvoltate de Institutul Național pentru Cancer (SUA). CTCAE este o clasificare standardizată a reacțiilor adverse, utilizată în evaluarea medicamentelor pentru tratarea patologiei neoplazice.

Cr: creatinină; LNS: limita normală superioară

#### Alte ajustări ale dozei

Tratamentul reacțiilor adverse severe sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a administrării dozei (cu sau fără o reducere ulterioară a dozei) sau întreruperea definitivă a administrării.

Când se impune întreruperea administrării dozei, se va avea în vedere reluarea administrării Odomzo la aceeași doză după rezolvarea reacției adverse până la  $\leq$  gradul 1.

Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 200 mg, administrată la două zile. Dacă apare aceeași reacție adversă la medicament după trecerea la doza administrată la două zile și situația nu se îmbunătățește, se va avea în vedere întreruperea definitivă a tratamentului cu Odomzo.

Datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică al sonidegib, se anticipează că efectul complet al întreruperii administrării dozei sau al ajustării dozei de sonidegib asupra anumitor reacții adverse va avea loc, în general, după câteva săptămâni (vezi pct. 5.2).

#### Durata tratamentului

În studiile clinice, tratamentul cu Odomzo a fost continuat până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil al toxicității. Întreruperile tratamentului cu durata de până la 3 săptămâni au fost permise în funcție de tolerabilitatea individuală.

Trebuie evaluat în mod regulat beneficiul continuării tratamentului, durata optimă a tratamentului variind de la un pacient la altul.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență renală

Sonidegib nu a fost studiat într-un studiu special privind farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza datelor disponibile, eliminarea sonidegib pe cale renală este neglijabilă. O analiză farmacocinetică populațională a identificat faptul că insuficiența renală ușoară sau moderată nu a avut un efect semnificativ asupra clearance-ului aparent (Cl/F) al sonidegib, sugerând că ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu insuficiență renală severă.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică.

### *Vârșnici (≥65 ani)*

Datele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează că ajustarea dozei este necesară la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Odomzo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu carcinom bazal celular, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Odomzo este pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi. Nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Capsulele nu trebuie deschise din cauza riscului de teratogenicitate (vezi pct. 5.3).

Odomzo trebuie administrat la cel puțin două ore după masă și cu cel puțin o oră înainte de masa următoare pentru a preveni creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse cauzate de expunerea mai mare la sonidegib când este administrat împreună cu o masă (vezi pct. 5.2). Dacă apar vărsături în decursul tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze doza din nou înainte de doza următoare programată.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil dacă nu au trecut mai mult de șase ore de la momentul la care ar fi trebuit luată, caz în care pacientul trebuie să aștepte și să ia doza următoare programată.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Femei cu potențial fertil care nu respecta Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo (vezi pct. 4.4 și 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții adverse musculare

În studiul pivot, de fază II, au fost observate spasme musculare, mialgie, miopatie și cazuri de creștere a valorii CK. Cei mai mulți dintre pacienții tratați cu Odomzo 200 mg zilnic, cu o creștere a valorii CK de grad 2 sau mai mare, au dezvoltat simptome musculare anterior creșterii valorii CK. La majoritatea pacienților, simptomele musculare și creșterea valorii CK s-au rezolvat cu tratament adecvat.

Toți pacienții care încep tratament cu Odomzo trebuie informați cu privire la riscul apariției reacțiilor adverse musculare, inclusiv posibilitatea apariției rabdomiolizei. Aceștia trebuie instruiți să raporteze imediat orice durere musculară inexplicabilă, durere musculară la atingere sau slăbiciune musculară care apare în timpul tratamentului cu Odomzo sau dacă simptomele persistă după întreruperea tratamentului.

Valorile CK trebuie verificate înainte de începerea tratamentului și ulterior, după cum este indicat din punct de vedere clinic, de exemplu, dacă sunt raportate simptome musculare. Dacă se depistează o creștere notabilă a CK din punct de vedere clinic, trebuie evaluată funcția renală (vezi pct. 4.2).

Trebuie respectate recomandările privind ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2). Trebuie avută în vedere tratarea creșterii valorii CK de grad înalt, utilizând tratament de susținere, inclusiv hidratare adecvată, în conformitate cu standardele locale de practică medicală și recomandările de tratament.

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a se depista simptome musculare dacă Odomzo este utilizat în

combinație cu anumite medicamente care pot crește riscul potențial de apariție a toxicității musculare (de exemplu, inhibitori CYP3A4, clorochină, hidroxiclорochină, derivați ai acidului fibric, penicilamină, zidovudină, niacină și inhibitori ai HMG-CoA reductazei) (vezi pct. 4.5).

Pacienții cu tulburări neuromusculare (de exemplu, miopatii inflamatorii, distrofie musculară, scleroză amiotrofică laterală, atrofie musculară spinală) trebuie monitorizați atent din cauza unui risc crescut de apariție a toxicității musculare.

#### Deces embriofetal sau defecte congenitale severe

Odomzo poate cauza deces embriofetal sau defecte congenitale severe când este administrat la femeii gravide. Pe baza mecanismului de acțiune, în studiile la animale, s-a demonstrat că sonidegib este teratogen și fetotoxic. Femeile care iau Odomzo nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului și timp de 20 luni de la sfârșitul tratamentului.

#### Criteria care definesc potențialul fertil la femei

În Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo, o femeie cu potențial fertil este definită ca fiind o femeie matură din punct de vedere sexual care

- a avut menstrre în orice moment, în ultimele 12 luni consecutive,
- nu a avut o operație de histerectomie sau ooforectomie bilaterală sau care nu are insuficiență ovariană prematură, permanentă, confirmată din punct de vedere medical,
- nu are un genotip XY, sindromul Turner sau agenezie uterină,
- devine amenoreică după ce a urmat un tratament pentru cancer, inclusiv tratament cu Odomzo.

#### Consiliere

##### Femei cu potențial fertil

Odomzo este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu respectă Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo. O femeie cu potențial fertil trebuie să fie conștientă că:

- Odomzo expune fătul unui risc teratogen.
- Pacienta nu trebuie să ia Odomzo dacă este gravidă sau intenționează să rămână gravidă.
- Pacienta trebuie să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină, efectuat de un profesionist în domeniul sănătății, cu maximum 7 zile înainte de începerea tratamentului cu Odomzo.
- Pacienta trebuie să obțină un rezultat negativ la testul de sarcină, efectuat lunar, în timpul tratamentului, chiar dacă a devenit amenoreică.
- Pacienta nu trebuie să rămână gravidă în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 20 luni de la administrarea ultimei doze.
- Pacienta trebuie să poată lua măsuri contraceptive eficiente.
- Pacienta trebuie să utilizeze 2 metode recomandate de contracepție (vezi pct. „Contracepție” de mai jos și pct. 4.6) în timpul tratamentului cu Odomzo, dacă nu renunță la a avea contact sexual (abstinență).
- Pacienta trebuie să spună profesionistului din domeniul sănătății dacă oricare dintre următoarele apar în timpul tratamentului și timp de 20 luni de la administrarea ultimei doze:
  - rămâne gravidă sau crede, din orice motiv, că poate fi gravidă,
  - nu are menstruație regulată,
  - întrerupe administrarea metodelor contraceptive dacă nu renunță la a avea contact sexual (abstinență),
  - are nevoie să schimbe metoda de contracepție.
- Pacienta nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 20 luni de la administrarea ultimei doze.

##### Bărbați

Sonidegib poate trece în spermă. Pentru a evita posibila expunere a fătului în timpul sarcinii, pacientul de sex bărbătesc trebuie să fie conștient că:

- Odomzo expune fătul unui risc teratogen dacă are contact sexual neprotejat cu o femeie gravidă.

- Pacientul trebuie să utilizeze întotdeauna măsurile recomandate de contracepție (vezi pct. „Contracepție” de mai jos și pct. 4.6).
- Pacientul trebuie să spună profesionistului din domeniul sănătății dacă partenera sa rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Odomzo sau în timpul celor 6 luni de la administrarea ultimei doze.

### Profioniștii în domeniul sănătății

Profioniștii în domeniul sănătății trebuie să educe pacienții astfel încât aceștia să înțeleagă și să recunoască toate condițiile Programului de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo.

### Contracepție

#### Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze două metode recomandate de contracepție, inclusiv o metodă foarte eficientă și o metodă de tip barieră, în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 20 luni de la terminarea tratamentului (vezi pct. 4.6).

#### Bărbați

Pacienții bărbați, chiar și cei care au avut o vasectomie, trebuie să utilizeze întotdeauna prezervative (cu spermicid, dacă este disponibil) când au contact sexual cu partenera în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 6 luni de la terminarea tratamentului (vezi pct. 4.6 și 5.3).

### Testul de sarcină

Sarcina femeilor cu potențial fertil trebuie stabilită cu maximum 7 zile anterior inițierii tratamentului cu Odomzo și lunar pe durata tratamentului, prin intermediul unui test de sarcină efectuat de un profesionist în domeniul sănătății. Testele de sarcină trebuie să aibă o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml în funcție de cum sunt disponibile la nivel local. În cazul existenței unei sarcini, tratamentul nu trebuie început. În cazul apariției sarcinii în timpul tratamentului, administrarea Odomzo trebuie oprită imediat (vezi pct. 5.3). Pacientele care prezintă amenoree în timpul tratamentului cu Odomzo trebuie să efectueze lunar teste de sarcină în timpul administrării tratamentului.

### Restricții privind prescrierea și eliberarea medicamentului la femeile cu potențial fertil

Prescrierea inițială și eliberarea Odomzo trebuie să se facă în maximum 7 zile de la un rezultat negativ al testului de sarcină. Prescrierea Odomzo trebuie limitată la 30 zile de tratament, fără a se continua tratamentul care necesită o nouă prescripție.

### Material educațional

Pentru a ajuta profesionistii din domeniul sănătății și pacienții să evite expunerea embrionică și fetală la Odomzo, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza materiale educaționale (Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo) pentru informarea asupra posibilelor riscuri asociate cu administrarea medicamentului.

### Donații de sânge

Pacienții trebuie instruiți să nu doneze sânge în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 20 luni de la terminarea tratamentului.

### Donații de spermă

Pacienții nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 6 luni de la terminarea tratamentului.

### Fuziune epifizară prematură

A fost raportată fuziunea epifizară prematură la pacienții copii și adolescenți expuși la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (Hh). În unele cazuri, fuziunea a progresat după întreruperea administrării

medicamentului (vezi pct. 4.8).

### Interacțiuni

Trebuie evitat tratamentul concomitent cu inductori CYP (de exemplu, rifampicină, carbamazepină sau fenitoină) deoarece nu poate fi exclus un risc de scădere a concentrațiilor plasmatice și scădere a eficacității sonidegib (vezi și pct. 4.5).

### Carcinom celular scuamos (cuSCC)

Pacienții cu CBC în stadiu avansat prezintă un risc crescut de dezvoltare a cuSCC. Au fost raportate cazuri de cuSCC la pacienții cu CBC în stadiu avansat tratați cu Odomzo. Nu s-a stabilit dacă cuSCC este legat de tratamentul cu Odomzo. Prin urmare, toți pacienții trebuie supuși unei monitorizări de rutină în timpul tratamentului cu Odomzo și cuSCC trebuie tratat conform standardului de asistență medicală.

### Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament niciunei alte persoane. Orice capsule care rămân neutilizate la sfârșitul tratamentului trebuie eliminate de pacient în conformitate cu reglementările locale (de exemplu, returnând capsulele la farmacist sau medic).

### Excipienți

Odomzo capsule conține lactoză monohidrat. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau malabsorbția glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Sonidegib este metabolizat, în principal, de CYP3A4. Administrarea inhibitorilor sau inductorilor puternici ai CYP3A4 poate crește sau scădea semnificativ concentrațiile sonidegib.

### Substanțe care pot crește concentrația plasmatică a sonidegib

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de 800 mg de sonidegib împreună cu ketoconazol (200 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile), un inhibitor potent al CYP3A, a dus la o creștere de 2,25 ori și 1,49 ori a ASC, respectiv  $C_{max}$ , ale sonidegib, comparativ cu administrarea sonidegib în monoterapie. Utilizarea concomitentă prelungită a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 (de exemplu, peste 14 zile) va duce la o modificare mai pronunțată a expunerii la sonidegib pe baza simulării. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A, doza de sonidegib trebuie redusă la 200 mg din două în două zile. Inhibitorii potenți ai CYP3A includ, dar nu se limitează la ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol și nefazodonă. Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se identifica apariția reacțiilor adverse dacă una dintre aceste substanțe este utilizată împreună cu sonidegib.

### Substanțe care pot scădea concentrația plasmatică a sonidegib

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a unei doze unice de 800 mg sonidegib împreună cu rifampicină (600 mg zilnic, timp de 14 zile), un inductor potent al CYP3A, a dus la o scădere cu 72%, respectiv 54% a ASC, respectiv  $C_{max}$ , ale sonidegib, comparativ cu administrarea sonidegib în monoterapie. Administrarea concomitentă a sonidegib împreună cu inductori puternici ai CYP3A scade concentrația plasmatică a sonidegib. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată; aceștia includ, dar nu se limitează la carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifabutină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Dacă un inductor potent al CYP3A4 trebuie utilizat concomitent cu sonidegib, trebuie avută în vedere creșterea dozei zilnice de sonidegib la 400-800 mg. Se anticipează că această doză de sonidegib va ajusta ASC până va ajunge la intervalul observat fără administrarea inductorilor, pe baza datelor farmacocinetice, când tratamentul concomitent cu inductorul nu este mai mare de 14 zile. O durată mai mare a tratamentului concomitent cu inductorul nu este recomandată din cauză că expunerea la



sonidegib va scădea, ceea ce îi poate compromite eficacitatea. Trebuie reluată administrarea dozei de sonidegib utilizată anterior inițierii administrării inductorului dacă administrarea inductorului potent este întreruptă.

Rezultatele dintr-un studiu clinic au demonstrat o modificare a expunerii la sonidegib (o scădere cu 32% și 38% a ASC și  $C_{max}$ ) după administrarea concomitentă a unei doze unice de Odomzo 200 mg cu esomeprazol (un inhibitor al pompei de protoni) 40 mg zilnic timp de 6 zile, la subiecți sănătoși. Această interacțiune nu se anticipează a fi semnificativă din punct de vedere clinic.

#### Efectele sonidegib asupra altor medicamente

Sonidegib este un inhibitor competitiv al CYP2B6 și CYP2C9 *in vitro*. Totuși, rezultatele unui studiu privind interacțiunile între medicamente efectuat la pacienții cu neoplazii evidențiază faptul că expunerea sistemică la bupropionă (un substrat al CYP2B6) și la warfarină (un substrat al CYP2C9) nu sunt modificate când acestea sunt administrate concomitent cu sonidegib. De asemenea, sonidegib este un inhibitor al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP) ( $IC_{50} \sim 1,5 \mu M$ ). Pacienții care utilizează concomitent transportoare ale BCRP trebuie monitorizați atent pentru a se depista apariția reacțiilor adverse la medicament. Trebuie evitate substanțele care sunt substraturi BCRP cu interval terapeutic îngust (de exemplu, metotrexat, mitoxantron, irinotecan, topotecan).

#### Substanțe care pot crește reacțiile adverse musculare

Din cauza toxicităților care se suprapun, pacienții cărora li s-a administrat Odomzo și care iau și medicamente cunoscute a crește riscul apariției toxicității musculare pot prezenta un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse musculare. Pacienții trebuie monitorizați atent și trebuie avute în vedere ajustarea dozei dacă apar simptome musculare.

În studiul pivot, de fază II, 12 (15,2%) pacienți tratați cu Odomzo 200 mg au luat concomitent inhibitori ai reductazei HMG-CoA (9 au luat pravastatin, 3 au luat inhibitori ai reductazei HMG-CoA, alții decât pravastatin, inclusiv rosuvastatin și simvastatin). Dintre acești pacienți, 7 (58,3%) au prezentat simptome musculare de gradul 1 în timp ce 43 (64,1%) pacienți care nu au luat inhibitori ai reductazei HMG-CoA au prezentat simptome de până la gradul 3. Niciun pacient care a luat inhibitori ai reductazei HMG-CoA nu a prezentat creșterea valorii CK de gradul 3/4, spre deosebire de 6 (9,0%) pacienți care nu au luat inhibitori ai reductazei HMG-CoA.

#### Interacțiuni cu alimentele

Biodisponibilitatea sonidegib crește în prezența alimentelor (vezi pct. 5.2). Odomzo trebuie administrat la minimum două ore după masă și cu minimum o oră înaintea mesei următoare.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei cu potențial fertil

Din cauza riscului de deces embriofetal sau defecte congenitale severe cauzate de sonidegib, femeile care iau Odomzo nu trebuie să fie sau să rămână gravide în timpul tratamentului și timp de 20 luni de la terminarea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Odomzo este contraindicat la femeile cu potențial fertil care nu respectă Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo (vezi pct. 4.3).

#### În cazul sarcinii sau ciclurilor menstruale absente

Dacă pacienta rămâne gravidă, nu are un ciclu menstrual sau suspectează, din orice motive, că poate fi gravidă, aceasta trebuie să anunțe imediat medicul curant.

Trebuie să se presupună că absența persistentă a menstrelor în timpul tratamentului cu Odomzo indică sarcina până la evaluarea și confirmarea medicală.

## Contracepția la bărbați și femei

### Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să poată utiliza metode contraceptive eficiente. Acestea trebuie să utilizeze două metode de contracepție, inclusiv o metodă foarte eficientă și o metodă de tip barieră, în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 20 luni de la terminarea tratamentului. Femeile cu potențial fertil ale căror menstruații sunt neregulate sau inexistente trebuie să urmeze recomandările privind metodele de contracepție eficiente.

### Bărbați

Nu se cunoaște dacă sonidegib trece în spermă. Bărbații nu trebuie să procreze sau să doneze spermă în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 6 luni de la terminarea tratamentului. Pentru a evita expunerea fetală posibilă în timpul sarcinii, pacienții de sex bărbătesc, chiar și cei care au avut o vasectomie, trebuie să utilizeze întotdeauna prezervativ (cu spermicid, dacă este disponibil) când au contact sexual cu partenera în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 6 luni de la terminarea tratamentului.

### Sunt recomandate următoarele tipuri de metode contraceptive foarte eficiente

- Ligatura trompelor
- Vasectomie
- Sterilet

### Sunt recomandate următoarele metode contraceptive de tip barieră

- Orice tip de prezervativ (cu spermicid, dacă este posibil)
- Diafragmă (cu spermicid, dacă este posibil)

## Sarcina

Datele provenite din utilizarea sonidegib la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat teratogenitate și fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Odomzo este contraindicat în timpul sarcinii.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sonidegib se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la medicament, cum sunt defectele grave de dezvoltare la nou-născuții/copiii alăptați asociate cu sonidegib, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Odomzo sau timp de 20 luni de la terminarea tratamentului (vezi pct. 5.3).

## Fertilitatea

Datele din studii la șobolan și câine indică faptul că fertilitatea la bărbați și femei poate fi compromisă ireversibil când se administrează Odomzo (vezi pct. 5.3). Suplimentar, a fost observată amenoree în studiile clinice la femeile cu potențial fertil (vezi pct. 4.8). Strategiile de păstrare a fertilității trebuie discutate cu femeile cu potențial fertil înainte de începerea tratamentului cu Odomzo.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Odomzo nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Studiul pivot, de fază II, a evaluat siguranța Odomzo la un număr total de 229 pacienți adulți cu CBC în stadiu avansat local sau în stadiu metastatic. Pacienții au fost tratați cu Odomzo 200 mg zilnic (n=79) sau cu Odomzo 800 mg zilnic (n=150). Durata mediană de tratament a fost 11,0 luni pentru pacienții tratați cu

Odomzo la doza recomandată de 200 mg (interval 1,3 la 41,3 luni). A avut loc un deces în timpul tratamentului sau în maximum 30 de zile de la ultima doză administrată, fie la pacienții cu CBC în stadiu metastatic, fie la pacienții cu CBC în stadiu avansat local la care s-a administrat Odomzo 200 mg.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament apărute la  $\geq 10\%$  dintre pacienții tratați cu Odomzo 200 mg au fost spasme musculare, alopecie, disgeuzie, fatigabilitate, greață, durere musculo-scheletică, diaree, pierdere în greutate, apetit alimentar scăzut, mialgie, durere abdominală, cefalee, durere, vărsături și prurit.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament de grad 3/4 apărute la  $\geq 2\%$  dintre pacienții tratați cu Odomzo 200 mg au fost fatigabilitate, pierdere în greutate și spasme musculare.

Dintre reacțiile adverse la medicament raportate (Tabelul 2), frecvența a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Odomzo 800 mg decât la pacienții cărora li s-a administrat Odomzo 200 mg, cu excepția durerii musculo-scheletice, diareei, durerii abdominale, cefaleei și pruritului. Acest lucru a fost valabil și pentru reacțiile adverse de grade 3/4, cu excepția fatigabilității.

#### Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse la medicament

Reacțiile adverse la medicament asociate cu doza recomandată din studiul clinic pivot, de fază II (Tabelul 2), sunt enumerate după criteriile Dicționarului medical pentru activități de reglementare (MedDRA), versiunea 18, pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărui aparat, sistem și organ, reacțiile adverse la medicament sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă la medicament se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 2 Reacții adverse la medicament observate în studiul pivot, de fază II**

Aparate, sisteme și organe primare Termen preferat	Frecvență toate gradele 200 mg
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Apetit alimentar scăzut	Foarte frecvente
Deshidratare	Frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Disgeuzie	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Greață	Foarte frecvente
Diaree	Foarte frecvente
Durere abdominală	Foarte frecvente
Vărsături	Foarte frecvente
Dispepsie	Frecvente
Constipație	Frecvente
Reflux gastro-esofagian	Frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Alopecie	Foarte frecvente
Prurit	Foarte frecvente
Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
Hirsutism	Frecvente
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Spasme musculare	Foarte frecvente
Durere musculo-scheletică	Foarte frecvente
Mialgie	Foarte frecvente
Miopatie	Frecvente

[fatigabilitate și slăbiciune musculară]	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Amenoree*	Foarte frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Fatigabilitate	Foarte frecvente
Durere	Foarte frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	
Pierdere în greutate	Foarte frecvente
* Din 79 pacienți cărora li s-a administrat Odomzo 200 mg, 5 au fost femei cu potențial fertil. Dintre aceste femei, amenoreea a fost observată la 1 pacientă (20%).	

#### Anomaliile ale rezultatelor analizelor de laborator relevante din punct de vedere clinic

Cele mai frecvente anomalii ale rezultatelor analizelor de laborator, de gradele 3/4, raportate, cu o incidență de  $\geq 5\%$ , care au apărut la pacienții tratați cu Odomzo 200 mg, au fost valori crescute ale lipazei și valori crescute ale CK sanguine (Tabelul 3).

**Tabelul 3 Anomaliile ale rezultatelor analizelor de laborator\***

Analiza de laborator	Frecvență toate gradele 200 mg
<b>Parametri hematologici</b>	
Valoare scăzută a hemoglobinei	Foarte frecvente
Număr scăzut de limfocite	Foarte frecvente
<b>Parametri de biochimie</b>	
Valori crescute ale creatininei plasmaticе	Foarte frecvente
Valori crescute ale creatin fosfokinazei (CK) plasmaticе	Foarte frecvente
Valori crescute ale glicemiei	Foarte frecvente
Valori crescute ale lipazei	Foarte frecvente
Valori crescute ale alanine amino transaminazei (ALT)	Foarte frecvente
Valori crescute ale aspartat amino transaminazei (AST)	Foarte frecvente
Valori crescute ale amilazei	Foarte frecvente
* Pe baza valorilor analizelor de laborator celor mai inadecvate după tratament, indiferent de valorile inițiale, pe baza gradelor stabilite în CTCAE versiunea 4.03	

#### Descrierea reacțiilor adverse la medicament selectate

##### Reacții adverse musculare, inclusiv creșterea valorii CK

Toxicitatea musculară este efectul advers cel mai relevant din punct de vedere clinic raportat la pacienții cărora li se administrează tratament cu sonidegib și este considerată a fi un efect de clasă al inhibitorilor căii de semnalizare Hedgehog (Hh). În studiul pivot, de fază II, spasmele musculare au fost cele mai frecvente reacții adverse „musculare” și au fost raportate la mai puțini pacienți în grupul în care s-a administrat Odomzo 200 mg (54%) decât în grupul în care s-a administrat Odomzo 800 mg (69%).

Creșterea la gradele 3/4 a valorii CK sanguine a fost raportată la 8% dintre pacienții cărora li s-a administrat Odomzo 200 mg. Cei mai mulți dintre pacienții cu o creștere la gradul 2 sau mai mare a valorii CK au dezvoltat simptome musculare anterior creșterii valorii CK. La acești pacienți, creșterile valorilor analizelor de laborator la grad 2 și la un grad mai mare de severitate au avut un timp median până la instalare de 12,9 săptămâni (interval 2 la 39 săptămâni) după începerea tratamentului cu Odomzo și un timp median până la rezolvare (normalizare sau gradul 1) de 12 zile (ÎI 95% 8 la 14 zile).

Un pacient căruia i s-a administrat Odomzo 200 mg a prezentat simptome musculare și creșterea valorii CK de peste 10x LNS și a necesitat administrarea de lichide intravenos, comparativ cu 6 pacienți cărora li s-a

administrat Odomzo 800 mg.

În studiul pivot, de fază II, nu au fost confirmate cazuri raportate de rabdomioliză (definită ca valori ale CK de >10 ori peste valoarea de dinaintea tratamentului sau valoarea inițială sau >10x LNS dacă nu a fost raportată nicio valoare inițială plus o creștere de 1,5 ori a creatininei plasmaticice față de valoarea de dinaintea tratamentului sau valoarea inițială). Cu toate acestea, a fost confirmat un caz la un pacient tratat cu Odomzo 800 mg într-un studiu non-pivot.

#### Amenoree

În studiul pivot, de fază II, 2 (14,3%) din 14 femei cu potențial fertil sau la vârstă fertilă, sterilizate prin ligatura trompelor uterine, au dezvoltat amenoree în timpul tratamentului cu Odomzo 200 mg sau 800 mg, administrat o dată pe zi.

#### Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței pentru copii și adolescenți se bazează pe date de la 16 pacienți adulți și 60 pacienți copii și adolescenți din cadrul Studiului CLDE225X2104 și 16 pacienți adulți și 2 pacienți copii și adolescenți din cadrul Studiului CLDE225C2301. Durata medie de expunere la sonidegib pe durata Studiului X2104 a fost de 97 zile (variază între 34 și 511 zile) pentru pacienți adulți și 55 zile (variază între 2 și 289 zile) pentru pacienți copii și adolescenți. Durata medie a expunerii la sonidegib pe durata Studiului C2301 a fost de 2,8 luni (variază între 0,4 și 33,2 luni) pentru pacienți adulți și 3,5 luni (variază între 1,3 și 5,7 luni) pentru pacienți copii și adolescenți.

Toxicitatea sonidegib așa cum a fost observată în cadrul studiilor C2301 și X2104 la adulți a fost în conformitate toxicitatea deja cunoscută asociată tratamentului raportată în cazul pacienților adulți cu carcinom cu celule bazale. Toxicitatea asociată sonidegib raportată în cazul pacienților copii și adolescenți a fost similară rezultatelor raportate la adulți, cu excepția unei incidențe reduse a toxicității musculare (de exemplu, creșterea nivelului de CK a fost observată în cazul a 16,7% dintre pacienții copii și adolescenți comparativ cu 50% dintre adulții din cadrul studiului X2104) și observarea efectului de dezvoltare postnatală în special în cazul expunerii prelungite (reportate drept cazuri de placă epifizară a tulburării falangelor, condensare subcondrală a genunchiului la nivelul plăcii din zona de creștere, tulburare femurală distală fizară, condropatie și dinte ciobit).

#### Fuziune epifizară prematură

S-au raportat trei cazuri (un caz de leziune cartilaginoasă, un caz de afecțiune epifizară și un caz de fractură epifizară) de afecțiuni ale plăcii epifizare din zona de creștere în rândul pacienților copii și adolescenți tratați cu sonidegib în timpul studiilor clinice, dar asocierea cauzală cu sonidegib nu poate fi stabilită în mod concludent. S-a raportat fuziunea epifizară prematură în rândul pacienților copii și adolescenți expuși la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (Hh). Odomzo nu trebuie utilizat la pacienții copii și adolescenți pentru că nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea acestui medicament în rândul acestei populații.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

În studiile privind creșterea dozei, Odomzo a fost administrat la doze de până la 3000 mg, oral, o dată pe zi. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a se depista reacțiile adverse. În toate cazurile de supradozaj, pacienților trebuie să li se aplice măsuri adecvate de susținere.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XJ02

#### Mecanism de acțiune

Sonidegib este un inhibitor biodisponibil pe cale orală al căii de semnalizare Hh. Acesta se leagă la Smoothed (Smo), o moleculă similară unui receptor, cuplat la proteina G, care regulează pozitiv calea de transducție a semnalului Hh și, în final, activează și eliberează factorii de transcriere oncogenă asociați gliomurilor (GLI), ceea ce induce transcrierea genelor țintă Hh implicate în proliferare, diferențiere și supraviețuire. Semnalizarea Hh aberantă a fost legată de patogeniza câtorva tipuri de cancer, incluzând carcinomul bazal celular avansat local (BCC). Legarea sonidegib la Smo va inhiba semnalizarea Hh și, prin urmare, va bloca transducția semnalizării.

#### Efecte farmacodinamice

Analiza concentrației plasmatice a sonidegib-intervalul QTc a evidențiat faptul că limita superioară a intervalului de încredere unilateral 95% pentru creșterea intervalului QTc a fost sub 5 msec la starea de echilibru  $C_{max}$  pentru dozele 800 mg zilnic, care asigură o expunere plasmatică de 2,3 ori mai mare comparativ cu cea asociată dozei recomandate de 200 mg. Prin urmare, nu se anticipează că dozele terapeutice de Odomzo vor determina o prelungire a intervalului QTc semnificativă din punct de vedere clinic. Suplimentar, concentrațiile plasmatice ale sonidegib peste cele obținute cu dozele terapeutice nu au fost asociate cu aritmii sau torsada vârfurilor care să amenințe viața.

Răspunsul tumorii a fost independent de doza de Odomzo sau de concentrația plasmatică în intervalul de administrare a dozelor de 200 mg până la 800 mg.

#### Eficacitate și siguranță clinică

A fost efectuat un studiu dublu-orb, randomizat, de fază II, privind două valori de doze (200 mg sau 800 mg o dată pe zi, zilnic) ale Odomzo, la 230 pacienți cu carcinom bazal celular avansat local (laBCC) (n=194) sau carcinom bazal celular avansat local în stadiu metastatic (mBCC) (n=36). Dintre cei 230 pacienți, 16 au fost diagnosticați cu sindromul Gorlin (15 laBCC și 1 mBCC). Pacienții adulți (cu vârsta  $\geq 18$  ani) cu laBCC sau mBCC, care nu au fost candidați pentru radioterapie, chirurgie sau alte terapii locale, au fost randomizați pentru a li se administra Odomzo, fie 200 mg, fie 800 mg, zilnic, până la progresia bolii sau la atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Criteriul final principal de eficacitate al studiului a fost rata de răspuns obiectiv conform Criteriilor de evaluare a răspunsului (mRECIST) la pacienții cu laBCC și RECIST 1.1 la pacienții cu mBCC, conform concluziilor evaluării centrale. Criteriile finale secundare au inclus durata de răspuns, timpul până la răspunsul tumorii și supraviețuirea fără progresia bolii conform mRECIST la pacienții cu laBCC și RECIST 1.1 la pacienții cu mBCC, conform concluziilor evaluării centrale.

Pentru pacienții cu laBCC, răspunsul total compus conform Comitetului Independent de Evaluare (IRC) a fost integrat din scanările RMN evaluate la nivel central, fotografiile clinice digitale și evaluări histopatologice conform mRECIST. Pentru laBCC, au fost efectuate biopsii multiple la nivelul pielii de fiecare dată când evaluarea unui răspuns a fost confundată cu prezența unei ulceratii la nivelul leziunilor, unui chist și/sau cicatrizare/fibroză. Răspunsul tumorii evaluat prin RMN a fost evaluat de RECIST 1.1. Răspunsul evaluat conform fotografiilor clinice digitale a fost evaluat conform criteriilor adaptate ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [răspuns parțial (RP): scădere cu  $\geq 50\%$  a sumei produsului parametrilor perpendiculari (SPD) ai unei leziuni; răspuns complet (RC): dispariția tuturor leziunilor; boală progresivă: creșterea cu  $\geq 25\%$  a SPD ai unei leziuni]. Pentru un criteriu compus Răspuns complet, toate modalitățile utilizate pentru evaluare trebuie să demonstreze absența tumorii.

Dintre cei 230 pacienți randomizați, 79 pacienți au fost alocați pentru a li se administra Odomzo 200 mg.

Dintre acești 79 pacienți, 66 (83,5%) au fost pacienți cu laBCC (37 [46,8%], cu histologie agresivă și 29 [36,7%], cu histologie non-agresivă) și 13 (16,5%) au fost pacienți cu mBCC. Vârsta mediană a tuturor pacienților cărora li s-a administrat Odomzo 200 mg a fost 67 ani (59,5% au avut vârsta >65 ani), 60,8% au fost bărbați și 89,9% au fost caucazieni.

Cei mai mulți dintre pacienți (laBCC 74%, mBCC 92%) au fost supuși unor terapii prealabile, inclusiv intervenții chirurgicale (laBCC 73%, mBCC 85%), radioterapie (laBCC 18%, mBCC 54%) și terapii antineoplazice (laBCC 23%, mBCC 23%).

Rezultatele-cheie privind eficacitatea conform evaluării centrale și evaluării investigatorului local sunt prezentate în Tabelul 4.

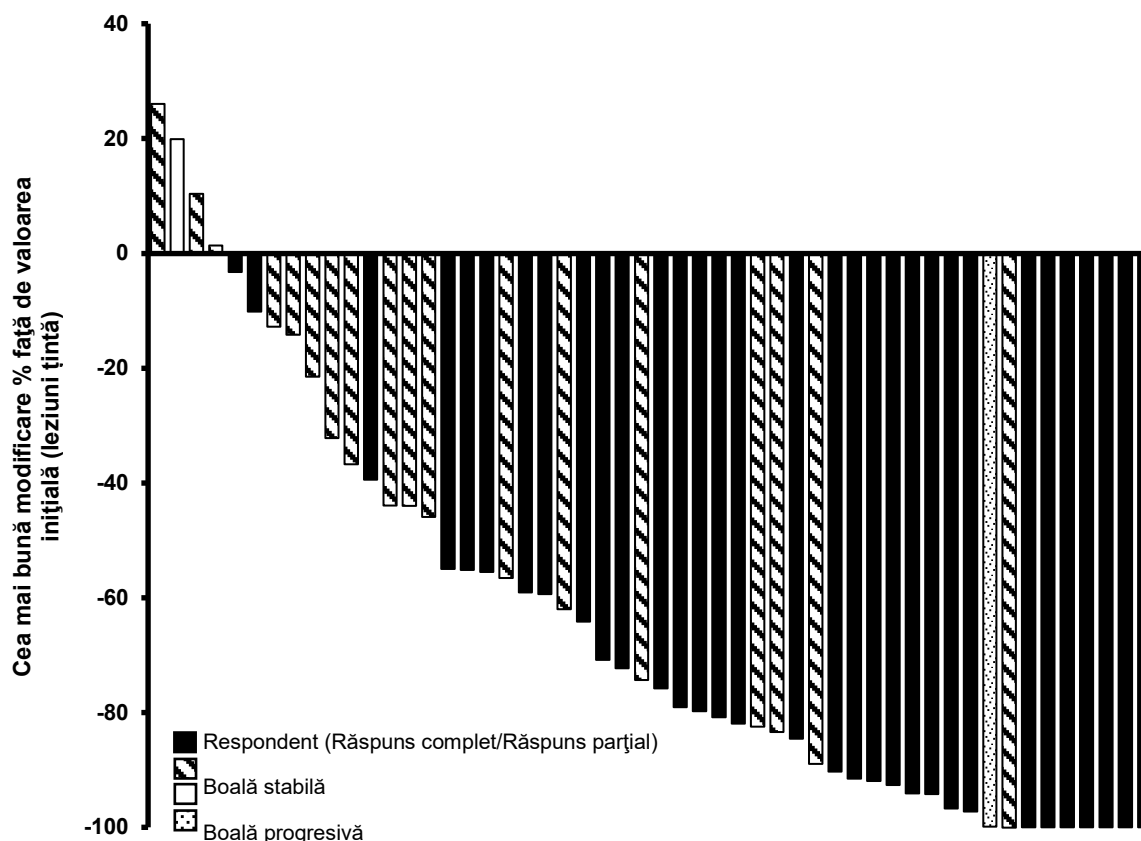
**Tabelul 4 Prezentarea eficacității conform evaluării centrale și evaluării investigatorului local prin FAS<sup>a</sup>**

	Odomzo 200 mg	
	Central laBCC N=66	Local investigator laBCC N=66
<b>Rată de răspuns obiectiv, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
ÎI 95%	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
<b>Cel mai bun răspuns total, n (%)</b>		
Răspuns complet	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Răspuns parțial	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilizarea bolii	23 (34,8)	13 (19,7)
Progresia bolii	1 (1,5)	1 (1,5)
Necunoscut	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Timp până la răspunsul tumorii (luni)</b>		
Median	4,0	2,5
ÎI 95%	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
<b>Durata răspunsului</b>		
Nr. de evenimente*	11	22
Nr. cenzurat	26	25
Mediană (luni)	26,1	15,7
ÎI 95%	(NE)	(12,0,20,2)
Probabilitate fără evenimente (%), (ÎI 95%)		
6 luni	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 luni	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5,90,4)
12 luni	64,9 (42,3,80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
<b>Supraviețuire fără progresia bolii</b>		
Nr. de evenimente*	16	28
Nr. cenzurat	50	38
Mediană (luni)	22,1	19,4
ÎI 95%	(NE)	(16,6, 23,6)
Probabilitatea supraviețuirii fără progresia bolii (%), (ÎI 95%)		
6 luni	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 luni	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

<sup>a</sup>Setul complet de analiză a inclus toți pacienții randomizați (populație cu intenție de tratare).  
<sup>b</sup> Utilizând numai rezultate histologice negative pentru a defini RC în rândul pacienților care au minimum un RP din alte moduri de investigare (RMN sau fotografie), determinând o rată a RC de 21,2%.  
\*Eveniment se referă la progresia bolii sau deces, din orice motiv.  
FAS: Set complet de analiză  
CI: interval de încredere  
NE: nu poate fi estimat

Figura 1 indică cea mai bună modificare la nivelul leziunii țintă pentru fiecare pacient cu laBCC, la administrarea dozei de 200 mg, conform evaluării centrale.

**Figura 1 Cea mai bună modificare față de valoarea inițială la nivelul leziunilor țintă la pacienții laBCC conform evaluării centrale prin FAS**



Rezultatele raportate de pacienți au fost evaluate ca un criteriu principal final explorator utilizând Chestionarul privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului Core 30 (EORTC QLQ-C30) și modulul special asociat privind cancerul la nivel cerebral și al gâtului (H&N35).

Cei mai mulți dintre pacienți au prezentat o menținere și/sau ameliorare a simptomelor asociate bolii, funcțiilor și stării de sănătate. Timpul până la deteriorare în scalele Pro prespecificate (care corespund agravării >10 puncte, fără ameliorare ulterioară) a reflectat, în esență, timpul estimat de supraviețuire fără progresia bolii.

În studiul pivot, 29,1% dintre pacienți au întrerupt administrarea din cauza reacțiilor adverse, care au fost, în principal, ușoare până la moderate (vezi pct. 4.8).

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Odomzo la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul bazal celular (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitatea și siguranța sonidegib au fost studiate în cadrul a două studii clinice care au inclus în total 62 pacienți copii și adolescenți. Studiul CLDE225X2104 a fost un studiu de fază I/II asupra sonidegib la pacienți copii și adolescenți cu meduloblastom recurent sau refractar sau alte tumori potențial dependente de calea de semnalare Hedgehog (Hh) și pacienți adulți cu meduloblastom recurent sau refractar. Studiul CLDE225C2301 a fost un studiu de fază II, multicentric, în regim deschis, cu o singură ramură, privind eficacitatea și siguranța sonidegib oral la pacienți cu meduloblastom recidivant cu Hh activat. Rezultatele arată o lipsă a eficacității semnificative în ciuda strategiei de îmbogățire axată pe meduloblastomul cu Hh activat.



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea unei doze unice de Odomzo (100 mg până la 3000 mg), fără alimente, la pacienții cu cancer, timpul median până la atingerea concentrației maxime ( $T_{max}$ ) a fost de 2 până la 4 ore. Sonidegib a evidențiat creșteri proporționale cu doza ale ASC și  $C_{max}$  peste intervalul de administrare a dozelor de la 100 mg până la 400 mg și creșteri mai puțin decât proporționale cu doza la administrarea de doze peste 400 mg. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au existat dovezi ale modificării clearance-ului la administrarea de doze repetate. Acumularea estimată la starea de echilibru a fost de 19 ori mai mare, indiferent de doză. Starea de echilibru a fost atinsă în aproximativ 4 luni de la începerea administrării sonidegib. Starea de echilibru medie  $C_{trough}$  pentru 200 mg a fost de 830 ng/ml (interval de la 200 până la 2400 ng/ml) la pacienții cu cancer. Comparativ cu administrarea à jeun,  $C_{max}$  și ASC ale Odomzo 800 mg au crescut de 7,8, respectiv 7,4 ori față de administrarea dozei împreună cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi. Comparativ cu administrarea à jeun,  $C_{max}$  și ASC ale Odomzo 200 mg au crescut de 2,8, respectiv 3,5 ori când doza a fost administrată cu o masă ușoară. Comparativ cu administrarea à jeun,  $C_{max}$  și ASC ale Odomzo 200 mg au crescut de 1,8, respectiv 1,6 ori când a fost luată o masă moderată cu 2 ore înainte de administrare. O masă moderată luată la 1 oră după administrarea Odomzo 200 mg a asigurat expuneri similare comparativ cu administrarea à jeun.

### Distribuție

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 351 pacienți cărora li s-au administrat doze orale de Odomzo, în intervalul de administrare a dozelor de 100 mg până la 3000 mg, volumul aparent de distribuție la starea de echilibru ( $V_{ss}/F$ ) a fost de 9170 litri. Concentrația de sonidegib la starea de echilibru la nivelul pielii a fost de 6 ori mai mare decât la nivelul plasmiei.

Sonidegib s-a legat semnificativ de proteinele umane plasmatice (albumină serică umană și alfa-1 acid glicoproteină) *in vitro* (>97%). Legarea nu a fost dependentă de concentrație, de la 1 ng/ml până la 2500 ng/ml.

Pe baza datelor *in vitro*, sonidegib nu este un substrat al P-gp, BCRP sau al proteinei multi-rezistente 2 (MRP2). Sonidegib nu a inhibat transportorii de eflux apical, P-gp sau MRP2, transportorii de captare hepatică OATP1B1 sau OATP1B3, transportorii de recaptare a anionilor organici la nivel renal OAT1 și OAT3 sau transportorii de captare a cationilor organici OCT1 sau OCT2, la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

### Metabolizare

Sonidegib este metabolizat, în principal, de CYP3A4. Sonidegib nemodificat a reprezentat 36% din radioactivitatea circulantă. Principalul metabolit circulant (45% din expunerea la substanța-mamă) identificat în plasmă este produsul de hidroliză a sonidegib, fiind inactiv din punct de vedere farmacologic. Toți metabolizii au fost considerați de 4 până la 90 ori mai puțin potenți decât sonidegib.

### Eliminare

Sonidegib și metabolizii săi sunt eliminați, în principal, pe cale hepatică, 93,4% din doza administrată fiind regăsită în fecale și 1,95% în urină. Sonidegib modificat regăsit în fecale a reprezentat 88,7% din doza administrată și nu a putut fi identificat în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) al sonidegib estimat din modelele farmacocinetice populaționale a fost de aproximativ 28 zile.

### Grupe speciale de pacienți

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica sonidegib a fost examinată la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A; n=8), moderată (Child-Pugh clasa B; n=8) sau severă (Child-Pugh clasa C; n=9) și la 8 subiecți sănătoși, cu funcție hepatică normală.  $C_{max}$  a sonidegib după administrarea unei doze unice de 800 mg a fost cu 20%,

21%, respectiv 60% mai mică în cazul insuficienței hepatice ușoare, moderate, respectiv severe, comparativ cu o funcție hepatică normală.  $ASC_{inf}$  a sonidegib a fost cu 40%, 22%, respectiv 8% mai mică.  $ASC_{last}$  a fost cu 35% mai mică în cazul insuficienței hepatice ușoare, cu 14% mai mare în cazul insuficienței hepatice moderate și 23% mai mică în cazul insuficienței hepatice severe. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Efectul insuficienței renale asupra expunerii sistemice a sonidegib nu a fost studiat. Deoarece sonidegib nu este eliminat pe cale renală, nu se anticipează nicio modificare a expunerii sistemice la pacienții cu insuficiență renală. O analiză farmacocinetică populațională nu a identificat o influență semnificativă a funcției renale (clearance-ul creatininei  $>27$  ml/min) asupra clearance-ului aparent (CL/F) al sonidegib, ceea ce sugerează faptul că ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală.

#### Efectul vârstei, masei corporale și sexului

Analizele farmacocinetice populaționale au evidențiat faptul că nu există efecte relevante din punct de vedere clinic ale vârstei (interval testat între 20 și 93 ani, media de vârstă 61 ani), masei corporale (interval testat între 42 și 181 kg, masă corporală medie 77 kg), sexului sau valorii clearance-ului creatininei (interval testat între 27,3 și 290 ml/min, medie 92,9 ml/min) asupra expunerii sistemice a sonidegib.

#### Efectele rasei

$C_{max}$  și  $ASC_{inf}$  ale sonidegib la subiecți sănătoși japonezi au fost de 1,56, respectiv 1,68 ori mai mari decât cele ale subiecților sănătoși occidentali, la administrarea unei doze unice de 200 mg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Sonidegib a fost evaluat la șobolan și câine.

#### Toxicologie generală

Cele mai multe dintre efectele adverse ale sonidegib pot fi atribuite mecanismului său farmacologic de acțiune asupra căilor de dezvoltare. Efectele la șobolan și câine au fost similare. Cele mai multe efecte au apărut la valori de expunere aproape de cele care se intenționează a fi aplicate la om. Aceste efecte, observate la expuneri relevante din punct de vedere clinic, includ închiderea plăcilor de creștere osoasă, efecte asupra creșterii dentiției, efecte asupra tractului reproducător la masculi și femele, atrofia foliculilor capilari asociată cu alopecie, toxicitate gastro-intestinală asociată cu pierdere în greutate și efecte asupra ganglionilor limfatici. La nivelurile de expunere cu mult mai mari decât cel de expunere clinică, un alt organ țintă au fost rinichii.

#### Carcinogeneză și mutageneză

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu sonidegib, dar sonidegib nu a fost genotoxic în studiile efectuate *in vitro* și *in vivo*.

#### Toxicitatea funcției de reproducere și dezvoltării

Sonidegib a demonstrat fetotoxicitate la iepure, așa cum s-a evidențiat prin avort și/sau resorpția completă a fetoșilor, și teratogen, ducând la malformații grave la o concentrație foarte scăzută de expunere. Efectele teratogene au inclus malformații vertebrale, ale membrilor distale și degetelor, malformații craniofaciale grave și alte defecte grave la nivelul părții mediane a feței. A fost observată fetotoxicitate la iepure, la concentrații foarte mici de expunere a mamei la femelele de șobolan. A fost indusă reducerea fertilității la concentrații foarte mici de expunere. La șobolanii masculi tratați cu sonidegib, expunerea la o concentrație de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică nu a avut impact asupra fertilității masculine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Crospovidonă tip A  
Lactoză monohidrat  
Stearat de magneziu  
Poloxamer 188  
Siliciu coloidal anhidru  
Lauril sulfat de sodiu

#### Învelișul capsulei

Gelatină  
Oxid roșu de fer (E172)  
Dioxid de titan (E171)

#### Cerneală de inscripționare

Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol (E1520)  
Shellac

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 x 1 capsule în blistere PCTFE/PVC/Al perforate, unidoză.

Fiecare ambalaj conține 10 sau 30 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1030/001

EU/1/15/1030/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data autorizării inițiale: 14 august 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 mai 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prevăzute în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni următoarele cu autoritatea națională competentă:

- Partea națională a DHPC
- Metodologia de colectare a informațiilor privind utilizarea Odomzo și conformitatea cu programul de farmacovigilență în sarcină și eficacitatea acestuia
- Formatul și conținutul materialului pentru profesionistul din domeniul sănătății și pacient

DAPP va distribui o scrisoare de comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, la lansarea produsului, care va conține următoarele:

- Un text principal, agreat de CHMP

- Cerințe naționale specifice agreate cu autoritatea națională competentă privind:
  - Distribuția produsului
  - Măsurile pentru asigurarea că toate acțiunile adecvate au fost luate înainte de prescrierea și eliberarea Odomzo

DAPP se va asigura în permanență că se vor furniza următoarele tuturor medicilor care vor prescrie Odomzo:

- Informații privind produsul
- Material educațional pentru profesionistul din domeniul sănătății
- Card pentru profesionistul din domeniul sănătății
- Material pentru pacient
- Card pentru pacient

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind Odomzo va conține următoarele elemente cheie:

- Informare generală, pe scurt, privind Odomzo, indicația autorizată și posologie
- O cerință de informare a pacienților privind riscurile teratogene asociate cu Odomzo și necesitatea de a evita expunerea fetală
- Descrierea Programului de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo și clasificarea pacienților în funcție de sex și potențialul fertil
- Informații privind formele recomandate de contracepție pentru femei și bărbați
- Obligațiile profesionistului din domeniul sănătății privind prescrierea Odomzo
- Recomandări de siguranță pentru femei cu potențial fertil
- Recomandări de siguranță pentru bărbați
- Cerințe în cazul apariției sarcinii
- Informarea pacienților că nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 20 luni de la administrarea ultimei doze
- Listă pentru profesionistului din domeniul sănătății care să asigure faptul că pacienții beneficiază de consiliere adecvată
- Necesitatea de a se asigura că toți pacienții completează și semnează Formularul de consiliere privind Odomzo, care va fi inclus în materialul pentru profesionistul din domeniul sănătății
- Raportarea reacțiilor adverse

Materialul educațional pentru pacient privind Odomzo va conține următoarele elemente cheie:

- Informații pentru pacient privind riscurile teratogene asociate cu Odomzo și necesitatea de a evita expunerea fetală
- Necesitatea de a utiliza metode contraceptive adecvate și definiția contracepției adecvate
- Aranjamente la nivel național sau altele aranjamente specifice aplicabile pentru eliberarea unei prescripții pentru Odomzo
- Informații privind faptul că Odomzo nu trebuie dat niciunei alte persoane, ca și eliminarea medicamentelor nedorite și necesitatea de a nu lăsa Odomzo la vedere și îndemâna copiilor
- Informații privind faptul că pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 20 luni de la administrarea ultimei doze
- Informații privind faptul că pacientele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 20 luni de la administrarea ultimei doze
- Informații privind faptul că pacientul trebuie să informeze profesionistul din domeniul sănătății cu privire la orice eveniment advers
- Informații pentru femeile cu potențial fertil
- Informații pentru bărbați

Cardul pentru profesionistul din domeniul sănătății va conține următoarele elemente cheie:

- Informații pentru femeile cu potențial fertil
- Informații pentru bărbați
- Necesitatea de a solicita pacientului de a raporta imediat profesionistului curant din domeniul sănătății dacă este suspectată sarcină la o pacientă sau la partenera unui pacient de sex bărbătesc
- Necesitatea de a aminti pacienților să returneze capsulele neutilizate la sfârșitul tratamentului

(eliminarea va depinde de cerințele locale)

- Necesitatea de a aminti pacienților să nu doneze sânge în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 20 luni de la administrarea ultimei doze

Cardul pentru pacient va conține următoarele elemente cheie:

- Informații pentru pacient privind riscurile teratogene asociate cu Odomzo și necesitatea de a evita expunerea fetală
- Informații privind faptul că pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de minimum 20 luni de la administrarea ultimei doze
- Informații pentru femeile cu potențial fertil
- Informații pentru bărbați
- Pacienții trebuie să returneze capsulele neutilizate la sfârșitul tratamentului (eliminarea va depinde de cerințele locale)
- Numere de telefon pentru situații de urgență



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE EXTERIOARĂ**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Odomzo 200 mg capsule  
sonidegib

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține sonidegib 200 mg (sub formă de fosfat).

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsule

10 x 1 capsule  
30 x 1 capsule

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
A nu se sfărâma, deschide sau mesteca capsula.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Risc de defecte congenitale severe.  
A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării.  
Trebuie să respectați Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Odomzo 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Odomzo 200 mg capsule  
sonidegib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Odomzo 200 mg hard capsules sonidegib

Odomzo poate cauza defecte grave din naștere. Poate duce la decesul unui făt înainte de a fi născut sau la decesul nou-născutului la scurt timp după naștere. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament. Trebuie să respectați instrucțiunile privind contracepția din acest prospect.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Odomzo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Odomzo
3. Cum să luați Odomzo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Odomzo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Odomzo și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Odomzo**

Odomzo conține substanța activă sonidegib. Este un medicament pentru tratarea cancerului.

##### **Pentru ce este utilizat Odomzo**

Odomzo este utilizat pentru a trata adulți cu un tip de cancer al pielii numit carcinom celular bazal. Este utilizat când cancerul s-a răspândit local și nu poate fi tratat prin operație chirurgicală sau radiații.

##### **Cum acționează Odomzo**

Creșterea normală a celulelor este controlată de diverse semnale chimice. La pacienții cu carcinom celular bazal, au loc modificări la nivelul genelor care controlează o parte din acest proces, cunoscut sub denumirea “calea hedgehog”. Acesta activează semnalele care determină creșterea celulelor canceroase. Odomzo acționează prin blocarea acestui proces și oprirea creșterii și răspândirii celulelor canceroase.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Odomzo**

Citiți instrucțiunile specifice date de medicul dumneavoastră, mai ales cele privind efectele Odomzo asupra copiilor nenăscuți.

Citiți cu atenție și urmați instrucțiunile din broșura pentru pacient și cardul pe care vi le-a dat medicul dumneavoastră.



## Nu luați Odomzo

- dacă sunteți alergic la sonidegib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă pentru că Odomzo poate cauza efecte negative asupra fătului sau decesul acestuia (vezi secțiunea „Sarcina”).
- dacă alăptați pentru că nu se cunoaște dacă Odomzo poate trece în laptele matern și dacă poate avea efecte negative asupra copilului dumneavoastră (vezi secțiunea „Alăptarea”).
- dacă puteți rămâne gravidă, dar nu puteți sau nu doriți să respectați măsurile de contracepție enumerate în Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo.

Nu luați Odomzo dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește. Dacă nu sunteți sigură, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Odomzo.

Puteți găsi informații suplimentare despre cele de mai sus în secțiunile „Sarcina”, „Alăptarea”, „Fertilitatea” și „Contracepția la femei și bărbați”.

## Atenționări și precauții

- Odomzo poate cauza probleme musculare. Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Odomzo dacă ați avut crampe sau slăbiciune musculară sau dacă luați alte medicamente. Unele medicamente (de exemplu, medicamente utilizate pentru a trata valorile mari de colesterol) pot crește riscul apariției problemelor musculare. Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă dor mușchii sau simțiți crampe sau slăbiciune musculară inexplicabile în timpul tratamentului cu Odomzo. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza sau să vă întrerupă temporar sau definitiv tratamentul.
- Nu trebuie să donați sânge în timpul tratamentului cu Odomzo și timp de 20 luni după terminarea tratamentului.
- Dacă sunteți bărbat, nu trebuie să donați spermă în niciun moment în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze.
- Medicul dumneavoastră vă va examina regulat pielea pentru a depista un alt tip de cancer numit carcinom celular scuamos (CCS). Nu se cunoaște dacă SCC poate fi asociat tratamentului cu Odomzo. De obicei, acest tip de cancer apare pe pielea arsă de soare, nu se răspândește și poate fi vindecat. Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice modificări la nivelul pielii.
- Nu dați niciodată acest medicament niciunei alte persoane. Trebuie să returnați capsulele neutilizate la sfârșitul tratamentului dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul cu privire la locul unde să returnați capsulele.

## Analizele de sânge în timpul tratamentului cu Odomzo

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte administrării tratamentului și, posibil, și în timpul acestuia. Aceste analize vor verifica sănătatea mușchilor dumneavoastră, măsurând concentrația unei enzime, numite creatin fosfokinază.

## Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Odomzo nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Privind acest medicament, au fost observate probleme legate de creșterea dinților și oaselor. Odomzo poate cauza încetarea creșterii oaselor copiilor și adolescenților. Acest fenomen se poate produce și după întreruperea tratamentului.

## Odomzo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente din plante pentru că Odomzo poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Odomzo sau pot crește posibilitatea ca dumneavoastră să prezentați reacții adverse.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele:

- medicamente, cum sunt statine și derivate ale acidului fibric, utilizate pentru a trata concentrația mare de colesterol
- vitamina B3, cunoscută și sub denumirea de niacină
- medicamente, cum sunt metotrexat, mitoxantron, irinotecan sau topotecan, utilizate pentru a trata

anumite tipuri de cancer sau alte boli cum sunt probleme grave ale articulațiilor (artrită reumatoidă) și psoriazis

- medicamente, cum sunt telitromicină, rifampină sau rifabutin, utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene
- medicamente, cum sunt ketoconazol (cu excepția șampoanelor și cremelor), itraconazol, posaconazol sau voriconazol, utilizate pentru a trata infecțiile fungice
- medicamente, cum sunt clorochină și hidroxiclorochină, utilizate pentru a trata infecțiile parazitare, ca și alte boli cum sunt artrita reumatoidă sau lupus eritematos
- medicamente, cum sunt ritonavir, saquinavir sau zidovudină, utilizate pentru a trata SIDA sau infecția cu HIV
- medicamente, cum sunt carbamazepină, fenitoină sau fenobarbital, utilizate pentru a trata convulsiile acute
- un medicament, numit nefazodon, utilizat pentru a trata depresia
- un medicament, numită penicilamină, utilizat pentru a trata artrita reumatoidă
- un medicament pe bază unei plante, numită sunătoare (cunoscută și sub denumirea de *Hypericum perforatum*), utilizat pentru a trata depresia.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește sau dacă nu sunteți sigur(ă), discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Odomzo.

Aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție sau este posibil să fie necesar să le evitați în timpul tratamentului cu Odomzo. Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă prescrie un alt medicament.

În timpul tratamentului cu Odomzo, trebuie, de asemenea, să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vi se prescrie un alt medicament pe care nu l-ați mai luat.

### **Sarcina**

Nu luați Odomzo dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului sau timp de 20 luni după terminarea tratamentului. Trebuie să opriți administrarea Odomzo și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau suspectați că ați putea fi gravidă. Odomzo poate duce la defecte severe din naștere la copilul dumneavoastră sau la decesul fătului. Instrucțiunile specifice (Programul de prevenție a sarcinii în timpul administrării Odomzo) care vă sunt furnizate de medicul dumneavoastră, mai ales privind efectele Odomzo asupra copiilor nenăscuți.

### **Alăptarea**

Nu alăptați în timpul tratamentului sau timp de 20 luni după terminarea tratamentului. Nu se cunoaște dacă Odomzo poate trece în laptele matern și poate avea efecte negative asupra copilului dumneavoastră.

### **Fertilitatea**

Odomzo poate avea un impact asupra fertilității la bărbați și femei. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă intenționați să aveți copii în viitor.

### **Contracepția la femei și bărbați**

#### Femei

Înainte să începeți tratamentul cu Odomzo, întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă puteți rămâne gravidă chiar dacă nu mai aveți menstrre (menopauză). Este important să-l întrebați pe medicul dumneavoastră dacă prezentați riscul de a rămâne gravidă.

Dacă puteți rămâne gravidă:

- trebuie să luați măsuri de precauție pentru a nu rămâne gravidă în timpul administrării Odomzo,
- trebuie să utilizați 2 metode de contracepție, o metodă extrem de eficace și o metodă de tip barieră (vezi exemplele de mai jos) în timpul tratamentului cu Odomzo,
- trebuie să continuați să utilizați aceste metode contraceptive timp de 20 luni de la terminarea tratamentului cu Odomzo deoarece urme ale acestui medicament rămân în organism o perioadă lungă de timp.

Medicului dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră care este cea mai bună metodă contraceptivă pentru

dumneavoastră.

Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă foarte eficace, cum sunt:

- steriletul
- sterilizarea chirurgicală.

De asemenea, trebuie să utilizați o metodă de tip barieră, cum sunt:

- prezervativul (cu spermicid, dacă este posibil)
- diafragma (cu spermicid, dacă este posibil).

Medicul dumneavoastră vă va face un test de sarcină:

- cu cel puțin 7 zile înaintea începerii tratamentului – pentru a se asigura că nu sunteți deja gravidă
- în fiecare lună, în timpul tratamentului.

În timpul tratamentului și timp de 20 luni de la terminarea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră imediat dacă:

- credeți că metoda de contracepție nu a funcționat din orice motiv
- menstrele dumneavoastră se opresc
- nu mai folosiți metode de contracepție
- trebuie să schimbați metoda de contracepție

### Bărbați

Pe durata tratamentului cu Odomzo, utilizați întotdeauna un prezervativ (cu spermicid, dacă este disponibil) când aveți contact sexual cu partenera dumneavoastră, chiar dacă vi s-a făcut vasectomie. Trebuie să continuați să faceți acest lucru timp de 6 luni de la terminarea tratamentului.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului dumneavoastră cu Odomzo și timp de 6 luni de încheierea tratamentului.

Nu trebuie să donați spermă în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la terminarea tratamentului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Odomzo să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice instrumente sau utilaje. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur(ă).

### **Odomzo conține lactoză**

Odomzo conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Odomzo**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Administrarea acestui medicament**

Doza recomandată este de 200 mg (1 capsulă) pe zi.

- Nu consumați alimente timp de 2 ore înainte de a lua Odomzo și timp de 1 oră după aceea.
- Luați capsula la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Astfel vă veți aminti mai ușor să vă luați medicamentul.
- Înghițiți capsula întreagă. Nu deschideți, nu mestecați sau nu sfărâmați capsula. Trebuie evitat orice contact cu conținutul capsulelor deoarece acesta poate avea efecte nocive.

Nu modificați doza fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Nu depășiți doza recomandată, prescrisă de medicul dumneavoastră. Dacă vărsați după ce luați capsula, nu luați mai multe capsule până la următoarea doză programată.

### **Cât timp trebuie să luați Odomzo**

Luați Odomzo atâta timp cât v-a spus medicul dumneavoastră. Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați Odomzo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă luați mai mult Odomzo decât trebuie**

Dacă luați mai mult Odomzo decât trebuie sau dacă altcineva ia din greșeală medicamentul dumneavoastră, adresați-vă unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital. Luați medicamentul, ambalajul și prospectul cu dumneavoastră.

### **Dacă uitați să luați Odomzo**

Dacă uitați să luați o doză de Odomzo, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Dacă au trecut mai mult de șase ore de când trebuia să luați doza, săriți doza omisă, apoi luați doza următoare la ora programată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Odomzo**

Nu opriți administrarea Odomzo fără a discuta cu medicul dumneavoastră mai întâi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Odomzo poate cauza defecte severe din naștere. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi „Sarcina”, „Alăptarea”, „Fertilitatea” și „Contracepția la femei și bărbați” de la punctul 2 pentru mai multe informații).

Opriți administrarea Odomzo și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice:

- dificultate la respirare sau înghițire
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărimi severe la nivelul pielii, însoțite de erupții trecătoare pe piele, de culoare roșie, sau umflături pe piele.

### **Unele reacții adverse pot fi grave**

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele:

- crampe musculare severe, dureri musculare sau slăbiciune musculară. Acestea pot fi semne ale unei probleme numite rabdomioliză, ceea ce implică ruperea țesutului muscular.
- urină închisă la culoare, cantitate mică de urină sau incapacitatea de a urina. Acestea pot fi semne că fibra dumneavoastră musculară se rupe, ceea ce are efecte negative asupra rinichilor.

### **Alte reacții adverse posibile**

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse devine severă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Foarte frecvente:** pot afecta peste 1 din 10 persoane

- crampe musculare, durere musculară, durere la nivelul oaselor, ligamentelor și tendoanelor
- absența menstruelor
- diaree sau arsuri în piept
- apetit alimentar scăzut
- durere de cap
- simț afectat al gustului sau gust ciudat la nivelul gurii
- durere la nivelul abdomenului

- stare de rău
- greață
- vărsături
- mâncărimi
- căderea părului
- obseală
- durere
- pierdere în greutate.

**Frecvențe:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- tulburări stomacale sau indigestie
- constipație
- erupții trecătoare pe piele
- creșterea neobișnuită a părului
- senzație de sete, cantitate mică de urină, pierdere în greutate, piele uscată și înroșită, iritabilitate (simptome posibile ale unor valori mici ale lichidelor din organism, cunoscută sub denumirea de deshidratare).

În timpul tratamentului cu Odomzo, este posibil să aveți unele **rezultate neobișnuite ale analizelor sângelui**. Acestea îl pot alerta pe medicul dumneavoastră privind posibile modificări ale funcționării unor părți ale corpului dumneavoastră, de exemplu:

- valori mari ale următoarelor enzime: creatin fosfokinază (funcționarea mușchilor), lipază și/sau amilază (funcționarea pancreasului), alanin aminotransferază (ALT) și/sau aspartat aminotransferază (AST) (funcționarea ficatului)
- valoare mare a creatininei (funcționarea rinichilor)
- valoare mare a zahărului din sânge (cunoscută sub denumirea de hiperglicemie)
- valoare mare a hemoglobinei (necesară pentru a transporta oxigenul în sânge)
- număr mic al globulelor albe.

### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Odomzo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Odomzo

- Substanța activă este sonidegib (sub formă de fosfat). Fiecare capsulă conține sonidegib 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Conținutul capsulei: cros повідonă tip A, lactoză monohidrat (vezi pct. 2, „Odomzo conține lactoză”), stearat de magneziu, poloxamer 188, siliciu coloidal anhidru, lauril sulfat de sodiu .

- Învelișul capsulei: gelatină, oxid roșu de fier (E172), dioxid de titan (E171).
- Cerneală de inscripționare: oxid negru de fier (E172), propilenglicol (E1520), shellac.

### **Cum arată Odomzo și conținutul ambalajului**

Odomzo 200 mg capsule sunt opace, de culoare roz. Sunt inscripționate cu „SONIDEGIB 200MG” și „NVR”.

Odomzo este disponibil în blistere perforate unidoză, conținând 10 x 1 capsulă. Acesta este disponibil în mărimi de ambalaj de 10 și 30 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Ca parte a Programului de prevenție a sarcinii în timpul tratamentului cu Odomzo, toți pacienții vor primi:

- O broșură pentru pacient
- Un card al pacientului

Vă rugăm să consultați aceste documente pentru informații suplimentare.