

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Odomzo 200 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di sonidegib (come fosfato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 38,6 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsula rigida rosa opaco contenente una polvere da bianca a quasi bianca con granuli, con la scritta “NVR” impressa con inchiostro nero sulla testa e la scritta “SONIDEGIB 200MG” impressa con inchiostro nero sul corpo.

La misura della capsula è 23,3 x 8,53 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Odomzo è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare (BCC) in stadio localmente avanzato che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Odomzo deve essere prescritto solo da o sotto la supervisione di un medico specialista esperto nella gestione dell'indicazione approvata.

Posologia

La dose raccomandata è di 200 mg di sonidegib per via orale una volta al giorno.

Il trattamento deve essere proseguito fino a quando si osserva un beneficio clinico o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile.

Modificazioni della dose per valori elevati della creatin chinasi (CK) e delle reazioni avverse correlate alla muscolatura

Può essere richiesta una temporanea interruzione della dose e/o una riduzione della dose di Odomzo in seguito ad aumenti dei livelli della CK o delle reazioni avverse correlate alla muscolatura.

La tabella 1 riassume le raccomandazioni per l'interruzione della dose e/o la riduzione della dose di Odomzo nella gestione degli aumenti sintomatici della CK e delle reazioni avverse correlate alla muscolatura (come mialgia, miopatia, e/o spasmi).

Tabella 1 Modificazione della dose raccomandata e gestione degli aumenti sintomatici della CK e delle reazioni avverse a carico dei muscoli

Gravità dell'aumento della CK	Modificazioni della dose* e raccomandazioni per la gestione
Grado 1 [aumenti della CK >ULN – 2,5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> • Continuare il trattamento alla stessa dose e monitorare i livelli della CK ogni settimana fino al ritorno al valore basale, e mensilmente in seguito. Monitorare l'andamento dei sintomi muscolari fino alla loro risoluzione. • Controllare regolarmente la funzione renale (creatinina serica) ed assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato.
Grado 2 senza compromissione renale (Cr sierica ≤ ULN) [aumenti della CK >2,5 x ULN - 5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento e monitorare i livelli della CK ogni settimana fino al ritorno al valore basale. • Monitorare l'andamento dei sintomi muscolari fino alla loro risoluzione. Dopo la risoluzione, riprendere il trattamento alla stessa dose ed in seguito misurare la CK mensilmente. • Controllare regolarmente la funzione renale (creatinina serica) ed assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato. • Se i sintomi si ripresentano, interrompere il trattamento fino alla risoluzione. Riprendere il trattamento con sonidegib alla dose di 200 mg a giorni alterni e seguire le stesse raccomandazioni per il monitoraggio. Se, nonostante il dosaggio a giorni alterni i sintomi persistono, occorre considerare la sospensione del trattamento.
Grado 3 o 4 senza compromissione renale (Cr sierica ≤ ULN) [Grado 3 (aumenti della CK >5 x ULN - 10 x ULN)] [Grado 4 (aumenti della CK >10 x ULN)]	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere il trattamento e monitorare i livelli della CK ogni settimana fino al ritorno al valore basale. Monitorare l'andamento dei sintomi muscolari fino alla risoluzione. • Controllare regolarmente la funzione renale (creatinina serica) ed assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato. • Se la funzione renale non è compromessa e la CK ritorna al valore basale, considerare la ripresa del trattamento alla dose di 200 mg a giorni alterni. I livelli della CK devono essere misurati ogni settimana per 2 mesi dopo la ripresa del trattamento con sonidegib, e in seguito mensilmente.

<p>Grado 2, 3 o 4 con compromissione renale (Cr sierica > ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se la funzione renale è compromessa, interrompere il trattamento ed assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato, e valutare altre cause secondarie di compromissione renale. • Monitorare i livelli della CK e di creatinina sierica ogni settimana fino al ritorno al valore basale. Monitorare l'andamento dei sintomi muscolari fino alla risoluzione. • Se i livelli della CK e creatinina sierica ritornano al valore basale, considerare la ripresa del trattamento alla dose di 200 mg a giorni alterni e misurare i livelli della CK una volta a settimana per 2 mesi ed in seguito mensilmente; in caso contrario, interrompere il trattamento definitivamente.
--	--

- * Le suddette raccomandazioni per la modifica del dosaggio si basano sui Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03, elaborati dal National Cancer Institute (USA). CTCAE è una classificazione standardizzata degli eventi avversi utilizzata nella valutazione dei medicinali per la terapia antitumorale.

Cr: creatinina; ULN: limite superiore della norma

Altre modifiche del dosaggio

La gestione delle reazioni avverse severe o non tollerabili può richiedere una temporanea interruzione della dose (con o senza una successiva riduzione) o la sospensione del trattamento.

Quando è richiesta un'interruzione della dose, considerare di riprendere Odomzo alla stessa dose dopo la risoluzione della reazione avversa al grado ≤ 1 .

Se è richiesta la riduzione della dose, allora la dose deve essere ridotta a 200 mg a giorni alterni. Se la stessa reazione avversa persiste dopo il passaggio al dosaggio a giorni alterni e non migliora, considerare la sospensione del trattamento con Odomzo.

A causa della lunga emivita di sonidegib, il pieno effetto di un'interruzione o di un aggiustamento della dose su diverse reazioni avverse è atteso in genere dopo alcune settimane (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

Negli studi clinici, il trattamento con Odomzo è stato continuato fino alla progressione della malattia o fino ad una tossicità inaccettabile. Interruzioni del trattamento fino a 3 settimane sono state permesse in base alla tollerabilità individuale.

Il beneficio di un trattamento continuato deve essere valutato periodicamente, la durata ottimale della terapia varia per ogni singolo paziente.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Sonidegib non è stato valutato in uno studio di farmacocinetica dedicato in pazienti con compromissione renale. Sulla base dei dati disponibili, l'eliminazione di sonidegib per via renale è trascurabile. Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha rilevato che una compromissione renale lieve o moderata non ha avuto un effetto significativo sulla clearance apparente (CL/F) di sonidegib, suggerendo che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza in pazienti con compromissione renale severa.

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (≥ 65 anni)

I dati di efficacia e sicurezza in pazienti di 65 anni e oltre non suggeriscono che sia necessario un aggiustamento della dose in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Odomzo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni con carcinoma basocellulare non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Odomzo è per uso orale. Le capsule devono essere inghiottite intere. Non devono essere masticate o frantumate. Le capsule non devono essere aperte a causa del rischio di teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

Odomzo deve essere assunto almeno due ore dopo un pasto ed almeno un'ora prima del pasto successivo per prevenire un aumento del rischio delle reazioni avverse dovute alla maggiore esposizione a sonidegib quando assunto con un pasto (vedere paragrafo 5.2). In caso di vomito durante il corso del trattamento, non è consentito assumere una nuova dose prima della successiva dose programmata.

In caso di dimenticanza di una dose, questa deve essere assunta appena possibile, a meno che non siano trascorse più di sei ore da quando era programmata l'assunzione; in questo caso, il paziente deve attendere ed assumere la dose successiva prevista.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Donne in età fertile che non si attengono al Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse a carico dei muscoli

Nello studio registrativo di fase II, sono stati osservati spasmi muscolari, mialgie, miopatie e casi di aumento della CK. La maggior parte dei pazienti trattati con Odomzo 200 mg al giorno che hanno avuto aumenti della CK di grado 2 o superiore avevano sviluppato sintomi muscolari prima degli aumenti della CK. Per la maggior parte dei pazienti, i sintomi muscolari e gli aumenti della CK si sono risolti con una gestione appropriata.

Tutti i pazienti che iniziano la terapia con Odomzo devono essere informati del rischio delle reazioni avverse correlate alla muscolatura, inclusa la possibilità di rabdomiolisi. I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente qualsiasi dolore, indolenzimento o indebolimento muscolare di natura sconosciuta che si verificano durante il trattamento con Odomzo o se i sintomi persistono dopo l'interruzione del trattamento.

I livelli della CK devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e come indicato clinicamente in seguito, ad esempio se sono segnalati sintomi correlati alla muscolatura. Se viene riscontrato un aumento clinicamente rilevante della CK, si deve valutare la funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere seguite le linee guida per la modifica della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Deve essere presa in considerazione la gestione degli aumenti elevati della CK usando una terapia di supporto, inclusa un'adeguata idratazione, secondo gli standard locali di pratica medica e le linee guida di trattamento.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per i sintomi a carico della muscolatura qualora Odomzo è usato in combinazione con alcuni medicinali che possono incrementare il rischio potenziale di tossicità muscolare (es. inibitori del CYP3A4, clorochina, idrossiclorochina, derivati dell'acido fibrino, penicillamina, zidovudina, niacina ed inibitori della HMG-CoA reduttasi) (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti con disturbi neuromuscolari (es. miopatie infiammatorie, distrofia muscolare, sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare spinale) devono essere attentamente monitorati a causa di un aumentato rischio di tossicità muscolare.

Morte embriofetale o gravi malformazioni alla nascita

Odomzo può causare morte embriofetale o gravi malformazioni alla nascita quando viene somministrato a donne in gravidanza. Sulla base del meccanismo d'azione, negli studi su animali, sonidegib ha dimostrato di essere teratogeno e fetotossico. Le donne che assumono Odomzo non devono essere in gravidanza o iniziare una gravidanza durante il trattamento e nei 20 mesi successivi la fine del trattamento.

Criteri che definiscono una donna in età fertile

Una donna in età fertile è definita nel Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo come una donna sessualmente matura che

- ha avuto il ciclo mestruale in qualsiasi momento durante i 12 mesi consecutivi precedenti,
- non ha subito un'isterectomia o un'ovarectomia bilaterale, o non ha un'insufficienza ovarica precoce permanente accertata dal punto di vista medico,
- non presenta il genotipo XY, sindrome di Turner o agenesia uterina,
- ha sviluppato amenorrea a seguito di una terapia antitumorale, incluso il trattamento con Odomzo.

Consigli di supporto

Per le donne in età fertile

Odomzo è controindicato in donne in età fertile che non si attengono al Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo. Una donna in età fertile deve capire che:

- Odomzo espone il feto ad un rischio teratogeno.
- Non deve assumere Odomzo se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza.
- Deve avere un test di gravidanza negativo, eseguito da un operatore sanitario nei 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento con Odomzo.
- Deve avere un test di gravidanza negativo ogni mese durante il trattamento anche se è in amenorrea.
- Non deve iniziare una gravidanza mentre assume Odomzo e nei 20 mesi successivi all'ultima dose assunta.
- Deve essere in grado di attenersi a misure contraccettive efficaci.
- Deve usare 2 metodi di contracccezione raccomandati (vedere il paragrafo "Contracccezione" di seguito ed il paragrafo 4.6) mentre sta assumendo Odomzo, a meno che non si impegni a non avere rapporti sessuali (astinenza).
- Deve avvertire il medico se si verifica una delle seguenti situazioni durante il trattamento o durante i 20 mesi successivi all'ultima dose assunta:
 - inizia una gravidanza o per qualche motivo sospetta di aver iniziato una gravidanza,
 - ha saltato il ciclo mestruale previsto,

- ha interrotto le misure contraccettive a meno che non si impegni a non avere rapporti sessuali (astinenza),
- ha bisogno di cambiare contraccettivo.
- Non deve allattare mentre assume Odomzo e nei 20 mesi successivi all'ultima dose assunta.

Per gli uomini

Sonidegib può passare nello sperma. Per evitare una potenziale esposizione del feto durante la gravidanza, un paziente di sesso maschile deve comprendere che:

- Odomzo espone il nascituro a rischio teratogeno se ha rapporti sessuali non protetti con una donna in gravidanza.
- Deve sempre usare una misura contraccettiva efficace (vedere il paragrafo “Contracezione” di seguito ed il paragrafo 4.6).
- Dovrà provvedere ad informare il medico se durante il trattamento con Odomzo o nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose la sua partner dovesse iniziare una gravidanza.

Per gli operatori sanitari

Gli operatori sanitari devono informare esaustivamente i pazienti in modo che possano capire e riconoscere tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo.

Contracezione

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare due metodi contraccettivi raccomandati, compreso un metodo altamente efficace e un metodo di barriera, nel periodo in cui assumono Odomzo e nei 20 mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Uomini

I pazienti di sesso maschile, anche quelli che hanno effettuato una vasectomia, devono usare sempre un profilattico (con spermicida, se disponibile) quando hanno un rapporto sessuale con una partner nel periodo in cui assumono Odomzo e nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Test di gravidanza

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere stabilito nei 7 giorni che precedono l'inizio del trattamento di Odomzo ed ogni mese durante il trattamento mediante un test eseguito da un operatore sanitario. I test di gravidanza devono avere una sensibilità minima di 25 mIU/ml secondo la disponibilità locale. In caso di gravidanza, il trattamento non deve essere iniziato. In caso di gravidanza avviata durante il trattamento, Odomzo deve essere sospeso immediatamente (vedere paragrafo 5.3). Le pazienti che presentano amenorrea durante il trattamento con Odomzo devono continuare ad effettuare il test di gravidanza ogni mese durante il trattamento.

Prescrizione e restrizioni della dispensazione per le donne in età fertile

La prescrizione iniziale e la dispensazione di Odomzo devono avvenire entro 7 giorni dalla data di esecuzione di un test di gravidanza negativo. La prescrizione di Odomzo deve essere limitata a 30 giorni di trattamento, con una nuova prescrizione necessaria per la continuazione del trattamento.

Materiale educazionale

Come supporto a operatori sanitari e pazienti per evitare l'esposizione dell'embrione e del feto a Odomzo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà dei materiali educazionali (Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo) al fine di rafforzare le avvertenze relative ai potenziali rischi associati all'uso del medicinale.

Donazione di sangue

I pazienti devono essere istruiti a non donare il sangue durante il trattamento con Odomzo e per almeno 20 mesi dopo la fine del trattamento.

Donazione di sperma

I pazienti di sesso maschile non devono donare sperma durante il trattamento con Odomzo e per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Fusione prematura delle epifisi

È stata segnalata una fusione prematura delle epifisi nei pazienti pediatrici esposti agli inibitori della via di segnalazione Hedgehog (Hh). In taluni casi, la fusione è progredita dopo l'interruzione del farmaco (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni

La co-somministrazione di potenti induttori di CYP (come rifampicina, carbamazepina o fenitoina) deve essere evitato, dal momento che non può essere escluso il rischio di una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e dell'efficacia di sonidegib (vedere anche paragrafo 4.5).

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

I pazienti con BCC in stadio avanzato hanno un aumento del rischio di insorgenza di cuSCC. Casi di cuSCC sono stati riportati in pazienti con BCC in stadio avanzato trattati con Odomzo. Non è stato stabilito se la comparsa di cuSCC sia correlata al trattamento con Odomzo. Pertanto, tutti i pazienti devono essere monitorati di routine durante il trattamento con Odomzo, e il cuSCC deve essere trattato secondo la terapia standard.

Precauzioni addizionali

I pazienti devono essere istruiti a non dare mai questo medicinale ad altre persone. Ogni capsula non utilizzata alla fine del trattamento deve immediatamente essere smaltita dal paziente in conformità alla normativa locale vigente (ad esempio riportando le capsule al farmacista o al medico).

Eccipienti

Le capsule di Odomzo contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza totale della lattasi, o da malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sonidegib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, e la co-somministrazione di potenti inibitori o induttori del CYP3A4 può incrementare o diminuire significativamente le concentrazioni di sonidegib.

Agenti che possono aumentare la concentrazione plasmatica di sonidegib

In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose di 800 mg di sonidegib con ketoconazolo (200 mg due volte al giorno per 14 giorni), un potente inibitore del CYP3A, ha portato ad un aumento dell'AUC e della C_{max} di sonidegib rispettivamente di 2,25 volte e di 1,49 volte rispetto a sonidegib da solo. Sulla base di una simulazione, una maggiore durata dell'assunzione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. più di 14 giorni) porterebbe ad una maggiore variazione nell'esposizione a sonidegib. Se è richiesta l'assunzione concomitante di un potente inibitore del CYP3A, la dose di sonidegib deve essere ridotta a 200 mg a giorni alterni. I potenti inibitori del CYP3A includono tra gli

altri, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo e nefazodone. I pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse qualora uno di questi inibitori del CYP3A è co-somministrato con sonidegib.

Agenti che possono diminuire la concentrazione plasmatica di sonidegib

In soggetti sani, la co-somministrazione di una singola dose di 800 mg di sonidegib con rifampicina (600 mg al giorno per 14 giorni), un potente induuttore del CYP3A, ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di sonidegib rispettivamente del 72% e del 54% rispetto a sonidegib da solo. La co-somministrazione di sonidegib con potenti induttori del CYP3A diminuisce la concentrazione plasmatica di sonidegib. L'assunzione concomitante di potenti induttori del CYP3A deve essere evitato; questi includono tra gli altri, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Se un potente induuttore del CYP3A4 deve essere co-somministrato con sonidegib, si deve considerare un aumento della dose giornaliera di sonidegib a 400-800 mg. Sulla base dei dati di farmacocinetica questa dose di sonidegib riporta l'AUC nell'intervallo osservato in assenza di induttori, quando il trattamento concomitante con l'induttore non è più lungo di 14 giorni. Non è raccomandato un trattamento concomitante con l'induttore più a lungo perché diminuirà l'esposizione a sonidegib con una possibile compromissione dell'efficacia. Se l'assunzione del potente induuttore viene interrotta, deve essere assunta nuovamente la dose di sonidegib utilizzata prima dell'inizio del trattamento con il potente induuttore.

I risultati di uno studio clinico hanno dimostrato una variazione dell'esposizione a sonidegib (32% e 38% di diminuzione dell'AUC e della C_{max}) dopo la co-somministrazione di una singola dose di Odomzo 200 mg e esomeprazolo (un inibitore della pompa protonica) a 40 mg al giorno per 6 giorni in soggetti sani. Questa interazione non dovrebbe essere clinicamente significativa.

Effetti di sonidegib su altri medicinali

Sonidegib è un inibitore competitivo di CYP2B6 e di CYP2C9 *in vitro*. Tuttavia, i risultati di uno studio di interazione farmacologica nei pazienti affetti da tumore dimostrano che l'esposizione sistemica di bupropione (un substrato CYP2B6) e warfarin (un substrato CYP2C9) non è alterata quando somministrata contemporaneamente con sonidegib. Sonidegib è anche un inibitore della proteina di resistenza del tumore della mammella (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) (IC₅₀ ~1,5 μ M). I pazienti che usano in concomitanza substrati dei trasportatori BCRP, devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse al farmaco. Devono essere evitate sostanze che sono substrati della BCRP con stretto range terapeutico (es. metotrexato, mitoxantrone, irinotecan, topotecan).

Agenti che possono aumentare le reazioni avverse a carico dei muscoli

A causa del sovrapporsi delle tossicità, i pazienti in trattamento con Odomzo e contemporaneamente anche con medicinali noti per aumentare il rischio di tossicità muscolare possono presentare un incremento del rischio di sviluppare reazioni avverse a carico dei muscoli. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e, in presenza di sintomi muscolari, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose.

In uno studio registrativo di fase II, 12 pazienti (15,2%) trattati con Odomzo 200 mg erano contemporaneamente in trattamento con inibitori della HMG-CoA reduttasi (9 pazienti hanno assunto pravastatina, 3 pazienti hanno assunto inibitori HMG-CoA reduttasi non-pravastatina, quali rosuvastatina e simvastatina). Di questi pazienti, 7 (58,3%) hanno avuto sintomi muscolari fino al grado 1 mentre sintomi fino al grado 3 sono stati riportati in 43 pazienti (64,1%) non in trattamento con inibitori della HMG-CoA reduttasi. Nessun paziente che ha assunto inibitori della HMG-CoA reduttasi ha manifestato incrementi della CK di grado 3/4, in confronto a 6 pazienti (9,0%) che non avevano assunto inibitori della HMG-CoA reduttasi.

Interazioni con cibo

La biodisponibilità di sonidegib è aumentata in presenza di cibo (vedere paragrafo 5.2). Odomzo deve essere assunto almeno due ore dopo un pasto ed almeno un'ora prima del pasto successivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

A causa del rischio di morte embriofetale o severe malformazioni alla nascita causate da sonidegib, le donne che assumono Odomzo non devono essere in gravidanza o iniziare una gravidanza durante il trattamento e nei 20 mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Odomzo è controindicato in donne in età fertile che non si attengono al Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo (vedere paragrafo 4.3).

In caso di gravidanza o assenza di cicli mestruali

Se la paziente dovesse iniziare una gravidanza, o saltasse un ciclo mestruale, o sospettasse per qualsiasi motivo di aver iniziato una gravidanza, deve informare immediatamente il medico.

La mancanza persistente di mestruazioni durante il trattamento con Odomzo deve essere considerata come indicatore di gravidanza fino a valutazione e conferma da parte del medico.

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere in grado di attenersi a misure contraccettive efficaci. Devono utilizzare due metodi contraccettivi raccomandati, tra cui un metodo altamente efficace ed un metodo di barriera durante la terapia con Odomzo e nei 20 mesi successivi all'ultima dose. Le donne in età fertile con cicli mestrali irregolari o assenti devono seguire tutte le indicazioni per una contraccezione efficace.

Uomini

Non è noto se sonidegib è contenuto nello sperma. Gli uomini non devono procreare o donare sperma nel periodo in cui assumono Odomzo e per almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento. Per evitare una potenziale esposizione del feto durante la gravidanza, i pazienti di sesso maschile, anche quelli che hanno avuto una vasectomia, devono usare sempre il profilattico (con spermicida, se disponibile) quando hanno rapporti sessuali con una partner mentre assumono Odomzo e nei 6 mesi successivi all'ultima dose.

I seguenti sono esempi raccomandati di metodi altamente efficaci

- Sterilizzazione tubarica
- Vasectomia
- Dispositivo intrauterino (IUD)

I seguenti sono metodi di barriera raccomandati

- Qualsiasi profilattico maschile (con spermicida, se disponibile)
- Diaframma (con spermicida, se disponibile)

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di sonidegib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato teratogenicità e fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Odomzo è controindicato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se sonidegib sia escreto nel latte materno. A causa delle potenziali gravi reazioni avverse, come lo sviluppo di gravi malformazioni correlate a sonidegib nei neonati/lattanti allattati al seno, le donne non devono allattare mentre assumono Odomzo o nei 20 mesi successivi alla fine del trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Dati provenienti da studi condotti su ratti e cani indicano che la fertilità maschile e femminile può essere irreversibilmente compromessa dal trattamento con Odomzo (vedere paragrafo 5.3). Inoltre, negli studi clinici è stata osservata amenorrea nelle donne in età fertile (vedere paragrafo 4.8). Le strategie di conservazione della fertilità devono essere discusse con le donne in età fertile prima di iniziare il trattamento con Odomzo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Odomzo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Lo studio registrativo di fase II ha valutato la sicurezza di Odomzo in un totale di 229 pazienti adulti con BCC localmente avanzato o metastatico. I pazienti sono stati trattati con Odomzo 200 mg al giorno (n=79) o con Odomzo 800 mg al giorno (n=150). La durata media del trattamento è stata di 11,0 mesi per i pazienti trattati con Odomzo alla dose raccomandata di 200 mg (range da 1,3 a 41,3 mesi). Tra i pazienti trattati con Odomzo 200 mg, un decesso si è verificato durante il trattamento o entro 30 giorni successivi all'ultima dose sia nel gruppo con BCC metastatico sia in quello con BCC localmente avanzato.

Le più comuni reazioni avverse che si sono verificate nel $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con Odomzo 200 mg sono state spasmi muscolari, alopecia, disgeusia, affaticamento, nausea, dolore muscoloscheletrico, diarrea, perdita di peso, diminuzione dell'appetito, mialgia, dolore addominale, mal di testa, dolore, vomito e prurito.

Le più comuni reazioni avverse di grado 3/4 che si sono manifestate nel $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con Odomzo 200 mg sono state affaticamento, perdita di peso e spasmi muscolari.

Nell'ambito delle reazioni avverse riportate (Tabella 2), la frequenza è stata maggiore nei pazienti che hanno assunto Odomzo 800 mg rispetto a quelli trattati con Odomzo 200 mg, tranne che per dolore muscoloscheletrico, diarrea, dolore addominale, cefalea e prurito. Questo andamento è stato riscontrato anche per le reazioni avverse di grado 3/4 ad eccezione dell'affaticamento.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse registrate alla dose raccomandata nello studio registrativo di fase II (Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) versione 18. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, quelle più frequenti per prime. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la corrispondente categoria di frequenza per ogni reazione avversa è definita utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere

definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Reazioni avverse osservate nello studio registrativo di fase II

Classificazione per sistemi e organi Preferred term	Frequenza degli eventi di qualsiasi grado 200 mg
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Diminuzione dell'appetito	Molto comune
Disidratazione	Comune
Patologie del sistema nervoso	
Disgeusia	Molto comune
Cefalea	Molto comune
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Molto comune
Diarrea	Molto comune
Dolore addominale	Molto comune
Vomito	Molto comune
Dispepsia	Comune
Stipsi	Comune
Reflusso gastroesofageo	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Alopecia	Molto comune
Prurito	Molto comune
Rash	Comune
Crescita anormale dei peli	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Spasmi muscolari	Molto comune
Dolore muscoloscheletrico	Molto comune
Mialgia	Molto comune
Miopia	Comune
[affaticamento muscolare e debolezza muscolare]	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Amenorrea*	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Affaticamento	Molto comune
Dolore	Molto comune
Esami diagnostici	
Perdita di peso	Molto comune
*Cinque dei 79 pazienti che hanno ricevuto Odomzo 200 mg erano donne in età fertile. L'amenorrea è stata osservata in 1 di queste pazienti (20%).	

Anomalie di laboratorio clinicamente rilevanti

Le anomalie di laboratorio di grado 3/4 più comunemente riportate con un'incidenza di $\geq 5\%$ in pazienti trattati con Odomzo 200 mg sono state aumento della lipasi ed aumento della CK nel sangue

(Tabella 3).

Tabella 3 Alterazione dei valori di laboratorio*

Test di laboratorio	Tutti i gradi di frequenza 200 mg
Parametri ematologici	
Diminuzione dell'emoglobina	Molto comune
Diminuzione della conta dei linfociti	Molto comune
Parametri biochimici	
Aumento della creatinina sierica	Molto comune
Aumento della creatinfosfochinasi sierica (CK)	Molto comune
Aumento del glucosio nel sangue	Molto comune
Aumento della lipasi	Molto comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)	Molto comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi (AST)	Molto comune
Aumento dell'amilasi	Molto comune

* Sulla base del peggior valore di laboratorio osservato dopo il trattamento a prescindere dal valore basale, secondo CTCAE versione 4.03

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse a carico della muscolatura tra cui l'aumento della CK

La tossicità muscolare è l'effetto indesiderato clinicamente rilevante riportato più frequentemente in pazienti in trattamento con sonidegib e si ritiene che sia un effetto di classe degli inibitori della via di segnalazione di Hedgehog (Hh). Nello studio registrativo di fase II gli spasmi muscolari sono state le reazioni avverse più comuni a carico della muscolatura, e sono stati osservati in un numero inferiore di pazienti nel gruppo trattato con Odomzo 200 mg (54%) rispetto al gruppo trattato con Odomzo 800 mg (69%).

Nell'8% dei pazienti che avevano assunto Odomzo 200 mg è stato riportato l'aumento di grado 3/4 della CK nel sangue. La maggior parte dei pazienti che hanno presentato incrementi della CK di grado 2 o superiore avevano sviluppato in precedenza sintomi muscolari. In questi pazienti, il tempo mediano di insorgenza dei valori di laboratorio della CK aumentati di grado 2 e superiore è stato di 12,9 settimane (range da 2 a 39 settimane) dopo l'inizio della terapia di Odomzo ed il tempo mediano di risoluzione (fino a normalizzazione o al grado 1) è stato di 12 giorni (95% CI da 8 a 14 giorni).

Un paziente in trattamento con Odomzo 200 mg ha avuto sintomi muscolari, con aumento dei livelli della CK superiore a 10xULN e necessità di somministrazione endovenosa di liquidi, rispetto a 6 pazienti che avevano assunto Odomzo 800 mg.

Nello studio registrativo di fase II, nessuno dei casi di rabdomiolisi riportati è stato confermato (secondo la definizione di livelli della CK aumentati >10 volte rispetto al valore pretrattamento o basale, o, se non era stato riportato un valore basale, >10x ULN con un aumento della creatinina sierica di 1,5 volte il valore pretrattamento o basale). Tuttavia, in un altro studio non principale, un caso riportato in un paziente trattato con Odomzo 800 mg è stato confermato.

Amenorrea

Nello studio principale di fase II, 2 (14,3%) su 14 donne in età fertile o in età fertile ma sterilizzate con l'intervento di legatura delle tube hanno sviluppato amenorrea durante il trattamento con Odomzo 200 mg o 800 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

La valutazione sulla sicurezza nella popolazione pediatrica si basa su dati da 16 pazienti adulti e 60 pediatrici dello studio CLDE225X2104 e 16 pazienti adulti e 2 pediatrici dello studio CLDE225C2301. La durata media dell'esposizione a sonidegib durante lo studio X2104 è stata 97 giorni (range da 34 a

511 giorni) per i pazienti adulti e 55 giorni (range da 2 a 289 giorni) per i pazienti pediatrici. La durata media dell'esposizione a sonidegib durante lo studio C2301 è stata 2,8 mesi (range da 0,4 a 33,2 mesi) per i pazienti adulti e 3,5 mesi (range da 1,3 a 5,7 mesi) per i pazienti pediatrici.

La tossicità di sonidegib, secondo quanto osservato negli studi C2301 e X2104 negli adulti, è risultata in linea con quella correlata al trattamento già nota, riportata nei pazienti adulti con carcinoma basocellulare. La tossicità correlata a sonidegib, riportata nei pazienti pediatrici, era simile ai risultati riportati negli adulti, con l'eccezione di una ridotta incidenza per quanto riguarda la tossicità muscolare (es. incrementi della CK osservati nel 16,7% dei pazienti pediatrici rispetto al 50% degli adulti nello studio X2104) e l'osservazione degli effetti sullo sviluppo post-natale, soprattutto con l'esposizione prolungata (sono stati riportati casi di disturbi delle placche epifisarie delle falangi, condensazione dell'osso subcondrale del ginocchio nell'area delle cartilagini di accrescimento, disturbi della cartilagine di accrescimento femorale distale, condropatia e denti scheggiati).

Fusione prematura delle epifisi

Nei pazienti pediatrici trattati con sonidegib sono stati riportati tre casi (un caso di lesione della cartilagine, un caso di disturbo a carico dell'epifisi e un caso di frattura dell'epifisi) di disturbi della piastra di crescita epifisaria sonidegib non può essere accertato in modo definitivo. La fusione precoce delle epifisi è stata segnalata nei pazienti pediatrici esposti agli inibitori della via Hh (Hedgehog). Odomzo non deve essere utilizzato nei pazienti pediatrici come la sicurezza e l'efficacia non è stabilita in questa popolazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In studi di dose escalation, Odomzo è stato somministrato a dosi fino a 3000 mg per via orale una volta al giorno. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la comparsa di eventi avversi e in tutti i casi di sovradosaggio devono essere adottate le appropriate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XJ02

Meccanismo d'azione

Sonidegib è un inibitore del pathway Hedgehog (Hh) disponibile in forma orale. Si lega a Smoothened (Smo), una molecola con una struttura simile a quella dei recettori accoppiati alle proteine G, che regola positivamente la via di segnale di Hh con conseguente attivazione e rilascio dei fattori di trascrizione dell'oncogene associato al glioma (GLI). Tali fattori inducono la trascrizione dei geni target di Hh coinvolti nella proliferazione, differenziazione e sopravvivenza. Un segnale Hh aberrante è risultato essere associato alla patogenesi di diversi tipi di tumore compreso il carcinoma basocellulare (BCC). Sonidegib, legando Smo, inibisce il segnale Hh e di conseguenza determina il blocco della trasduzione del segnale.

Effetti farmacodinamici

Le analisi di correlazione tra concentrazione plasmatica di sonidegib e intervallo QTc hanno mostrato che il limite superiore dell'intervallo di confidenza a una coda al 95% dell'aumento del QTc era inferiore a 5 msec allo steady-state della C_{max} per le dosi giornaliere di 800 mg, corrispondente a un'esposizione plasmatica 2,3 volte superiore rispetto a quella ottenuta alla dose raccomandata di 200 mg. Pertanto, alle dosi terapeutiche di Odomzo, non è atteso un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QTc. Inoltre, concentrazioni plasmatiche di sonidegib superiori a quelle ottenute con le dosi terapeutiche non sono risultate associate ad aritmie pericolose per la vita o a torsioni di punta.

La risposta del tumore è risultata indipendente dalla dose di Odomzo o dalla concentrazione plasmatica nell'intervallo di dose compreso tra 200 mg e 800 mg.

Efficacia e sicurezza clinica

È stato condotto uno studio di fase II, randomizzato in doppio cieco con due livelli di dose (200 mg o 800 mg una volta al giorno) di Odomzo su 230 pazienti affetti da carcinoma basocellulare localmente avanzato (laBCC) (n=194) o carcinoma basocellulare metastatico (mBCC) (n=36). Dei 230 pazienti, 16 avevano una diagnosi di Sindrome di Gorlin (15 laBCC e 1 mBCC). I pazienti adulti (≥ 18 anni di età) con laBCC o mBCC che non erano candidati a radioterapia, intervento chirurgico o altre terapie locali, sono stati randomizzati a ricevere Odomzo alla dose di 200 mg o 800 mg al giorno fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era il tasso di risposta obiettiva secondo i Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) modificati per i pazienti con laBCC e secondo i RECIST 1.1 per i pazienti con mBCC, determinato con una revisione centralizzata. Endpoint secondari erano la durata della risposta, il tempo alla risposta del tumore e la sopravvivenza libera da malattia (PFS) determinati con una revisione centralizzata secondo gli mRECIST nei pazienti con laBCC e i RECIST 1.1 nei pazienti con mBCC.

Per i pazienti con laBCC, la valutazione centralizzata della risposta globale composita effettuata dal comitato di revisione indipendente (IRC) ha integrato i risultati di risonanze magnetiche (MRI), fotografie digitali delle lesioni e referti istopatologici, in accordo con mRECIST. Per laBCC, biopsie multiple sono state effettuate ogni volta che la presenza di ulcerazioni, cisti o cicatrici/fibrosi rendeva non chiara la valutazione della risposta. La risposta tumorale osservata alla MRI è stata valutata secondo RECIST 1.1. Per la fotografia digitale, la risposta è stata valutata con i criteri World Health Organization (WHO) adattati [risposta parziale (PR): $\geq 50\%$ diminuzione nella somma del prodotto dei diametri perpendicolari (SPD) delle lesioni; risposta completa (CR): scomparsa di tutte le lesioni; progressione della malattia: $\geq 25\%$ aumento nel SPD delle lesioni]. Per definire una Risposta Completa composita, tutte le modalità utilizzate per la valutazione dovevano dimostrare l'assenza di tumore.

Dei 230 pazienti randomizzati, 79 pazienti sono stati assegnati a Odomzo 200 mg. Di questi 79 pazienti, 66 (83,5%) erano pazienti con laBCC (37 [46,8%] con istologia aggressiva e 29 [36,7%] con istologia non aggressiva) e 13 (16,5%) erano pazienti con mBCC. L'età media di tutti i pazienti trattati con Odomzo 200 mg era 67 anni (59,5% erano > 65 anni di età), 60,8% erano maschi e 89,9% caucasici.

La maggioranza dei pazienti (laBCC 74%, mBCC 92%) era stata sottoposta a precedenti terapie tra cui chirurgia (laBCC 73%, mBCC 85%), radioterapia (laBCC 18%, mBCC 54%) e terapie antineoplastiche (laBCC 23%, mBCC 23%).

I risultati di efficacia secondo la revisione centralizzata e la valutazione degli sperimentatori locali sono riportati nella tabella 4.

Tabella 4 Overview dei dati di efficacia secondo la revisione centralizzata e la valutazione dello sperimentatore locale -FAS^a

	Odomzo 200 mg	Sperimentatore locale laBCC N=66
	Centrale laBCC N=66	Sperimentatore locale laBCC N=66
Tasso di risposta oggettiva, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% IC	(43,3- 68,3)	(58,7, 81,7)
Migliore risposta globale, n (%)		
Risposta completa	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Risposta parziale	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilizzazione della malattia	23 (34,8)	13 (19,7)
Progressione della malattia	1 (1,5)	1 (1,5)
Non nota	5 (7,6)	5 (7,6)
Tempo alla risposta del tumore (mesi)		
Mediana	4,0	2,5
95% IC	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Durata della risposta		
No. di eventi*	11	22
No. censored	26	25
Mediana (mesi)	26,1	15,7
95% IC	(NE)	(12,0, 20,2)
Probabilità di essere liberi dall'evento (%), (95% IC)		
6 mesi	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 mesi	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 mesi	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Sopravvivenza libera da progressione		
No. di eventi*	16	28
No. censored	50	38
Mediana (mesi)	22,1	19,4
95% IC	(NE)	(16,6, 23,6)
Probabilità di sopravvivenza libera da progressione (%), (95% IC)		
6 mesi	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 mesi	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Full Analysis Set ha incluso tutti i pazienti randomizzati (intent-to-treat population).

^b Utilizzando l'istologia negativa come unico criterio per definire la risposta completa in pazienti con almeno una risposta parziale in base alle altre modalità (MRI o fotografia) il tasso di CR è 21,2%.

* per evento si intende la progressione della malattia o la morte causata da qualsiasi motivo.

FAS: Full Analysis set

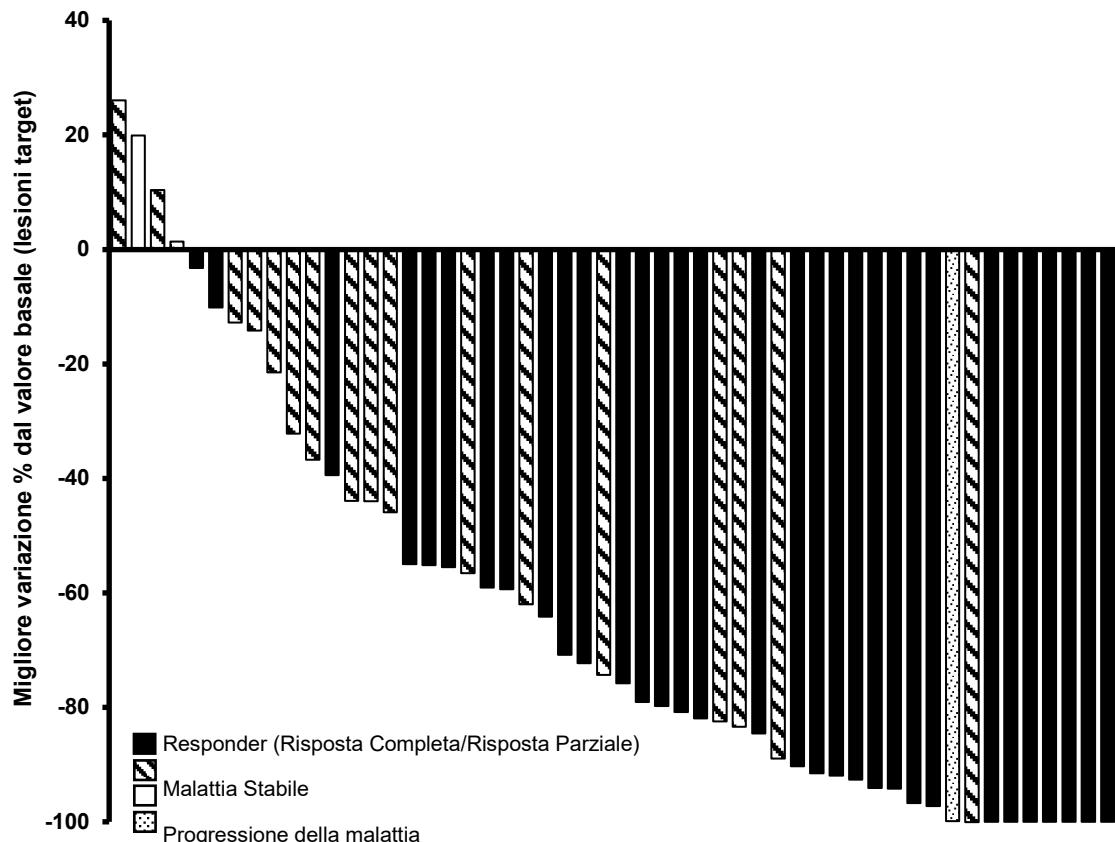
IC: intervallo di confidenza

NE: non valutabile

La figura 1 mostra la migliore variazione di dimensione delle lesioni target registrata secondo revisione centralizzata per ogni paziente con laBCC alla dose di 200 mg.

Figura 1 Migliori variazioni dal valore basale nelle lesioni target dei pazienti con laBCC

secondo revisione centralizzata - FAS



I risultati segnalati dai pazienti sono stati valutati come endpoint esplorativi usando il questionario sulla qualità della vita dell’Organizzazione europea per la ricerca e la cura del cancro (EORTC QLQ-C30) e il suo modulo associato, specifico per il tumore della testa e del collo (H&N35).

Nella maggior parte dei pazienti si è avuto il mantenimento e/o il miglioramento dei sintomi della funzionalità e dello stato di salute correlati alla malattia. Il tempo al deterioramento nelle scale pre specificate PRO (corrispondenti a peggioramento >10 punti non seguito da miglioramento) rispecchia essenzialmente la PFS stimata.

Nello studio registrativo, il 29,1% dei pazienti ha sospeso il trattamento a causa delle reazioni avverse, per lo più di grado lieve o moderato (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Odomzo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma basocellulare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

L’efficacia e la sicurezza di sonidegib è stata studiata in due studi clinici che hanno coinvolto in totale 62 pazienti pediatrici. Lo studio CLDE225X2104 era uno studio di fase I/II su sonidegib in pazienti pediatrici con medulloblastoma ricorrente o refrattario o altri tumori potenzialmente dipendenti dal pathway Hedgehog (Hh) e pazienti adulti con medulloblastoma ricorrente o refrattario. Lo studio CLDE225C2301 era uno studio multicentrico, in aperto, a singolo braccio, di fase II sull’efficacia e la sicurezza di sonidegib per via orale in pazienti con medulloblastoma recidivante attivato da Hh. I risultati mostrano la mancanza di un’efficacia significativa nonostante la strategia di arricchimento focalizzata sul medulloblastoma attivato da Hh.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione di una singola dose di Odomzo (da 100 mg a 3000 mg) lontano dai pasti in pazienti con tumore, il tempo mediano per la concentrazione massima (T_{max}) è stato da 2 a 4 ore. Sonidegib ha mostrato aumenti nell'AUC e nella C_{max} proporzionali alla dose nel range compreso tra 100 mg e 400 mg, ma incrementi inferiori rispetto all'aumento della dose per dosi maggiori di 400 mg. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione non c'è stata evidenza di variazioni della clearance con dosi ripetute e l'accumulo stimato allo stato stazionario è stato di 19 volte indipendentemente dalla dose. Lo stato stazionario è stato raggiunto circa 4 mesi dopo l'inizio della terapia con sonidegib. Lo stato stazionario medio, C_{trough} , per la dose di 200 mg è stato 830 ng/ml (range da 200 a 2400 ng/ml) nei pazienti con tumore. Rispetto a quando assunto a digiuno, la C_{max} e l'AUC di Odomzo 800 mg sono risultate aumentate rispettivamente di 7,8 e 7,4 volte quando la dose è stata assunta con un pasto ricco di grassi. Rispetto a quando assunto a digiuno, la C_{max} e l'AUC di Odomzo 200 mg sono risultate aumentate rispettivamente di 2,8 e 3,5 volte quando la dose è stata assunta con un pasto leggero. Rispetto a quando assunto a digiuno, la C_{max} e l'AUC di Odomzo 200 mg sono risultate aumentate rispettivamente di 1,8 e 1,6 volte quando un pasto moderato è stato assunto 2 ore prima della somministrazione. Un pasto moderato assunto 1 ora dopo la somministrazione di Odomzo 200 mg ha determinato esposizioni simili rispetto a quando assunto a digiuno.

Distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su 351 pazienti che hanno ricevuto Odomzo per via orale nel range di dosi compreso tra 100 mg e 3000 mg, il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario (Vss/F) era di 9170 litri. Allo stato stazionario, la concentrazione di sonidegib nella cute è risultato 6 volte più alta che nel plasma.

Sonidegib è risultato fortemente legato alle proteine plasmatiche umane (albumina sierica umana e alfa-1 glicoproteina acida) *in vitro* (>97%), e tale legame non era dipendente dalla concentrazione per valori compresi tra 1 ng/ml e 2500 ng/ml.

Sulla base dei dati *in vitro*, sonidegib non è un substrato della P-gp, della BCRP o dell'isoforma 2 della proteina di resistenza multifarmaco (MRP2). Sonidegib, a concentrazioni clinicamente rilevanti, non ha inibito i trasportatori di efflusso apicale, P-gp o MRP2, i trasportatori di captazione epatica OATP1B1 o OATP1B3, i trasportatori anionici organici renali OAT1 e OAT3, o i trasportatori cationici organici OCT1 o OCT2.

Biotrasformazione

Sonidegib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Il sonidegib immodificato rappresenta il 36% della radioattività circolante ed il suo maggior metabolita in circolo (che corrisponde al 45% dell'esposizione del farmaco parentale) identificato nel plasma è il prodotto dell'idrolisi del sonidegib ed è farmacologicamente inattivo. Tutti i metaboliti sono stati considerati da 4 a 90 volte meno potenti rispetto a sonidegib.

Eliminazione

Sonidegib ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente per via epatica, con il 93,4% della dose somministrata rinvenuta nelle feci e l'1,95% nelle urine. Sonidegib immodificato presente nelle feci rappresentava l'88,7% della dose somministrata e non era rilevabile nelle urine. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di sonidegib, stimata sulla base di modelli farmacocinetici di popolazione, era di circa 28 giorni.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzione epatica

La farmacocinetica di sonidegib è stata esaminata in soggetti con lieve (Child-Pugh classe A; n=8), moderata (Child-Pugh classe B; n=8) o severa (Child Pugh classe C; n=9) compromissione epatica ed in 8 soggetti sani con funzione epatica normale. La C_{max} di sonidegib dopo una singola dose orale di 800 mg era del 20%, del 21% e del 60% più bassa in caso rispettivamente di compromissione epatica lieve, moderata e severa, rispetto a quanto riportato in condizioni di funzionalità epatica normale. L' AUC_{inf} di sonidegib era rispettivamente più bassa del 40%, 22% e del 8%. L' AUC_{last} era il 35% più bassa nella compromissione epatica lieve, il 14% più alta nella compromissione epatica moderata e il 23% più bassa nella compromissione epatica severa. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con compromissione della funzione renale

L'effetto della compromissione renale sull'esposizione sistemica di sonidegib non è stato studiato. Dato che sonidegib non è escreto dai reni, non è prevista una variazione nell'esposizione sistemica nei pazienti con compromissione renale. Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato un'influenza significativa della funzione renale (clearance della creatinina >27 ml/min) sulla clearance apparente (CL/F) di sonidegib, suggerendo che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

Effetto dell'età, del peso e del genere

Analisi farmacocinetiche di popolazione hanno mostrato che non ci sono effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione sistemica di sonidegib legati all'età (intervallo testato 20-93 anni, media 61 anni), al peso corporeo (intervallo testato 42-181 kg, media 77 kg), al genere, o alla clearance della creatinina (intervallo testato 27,3-290 ml/min, media 92,9 ml/min).

Effetto dell'etnia

La C_{max} e l' AUC_{inf} di sonidegib in soggetti sani giapponesi è stata rispettivamente di 1,56 e 1,68 volte più alta rispetto a quella osservata in soggetti sani occidentali per una singola dose di 200 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sonidegib è stato valutato in ratti e cani.

Tossicologia generale

La maggior parte degli effetti avversi di sonidegib può essere attribuita al meccanismo d'azione farmacologico sui processi di sviluppo e gli effetti nei ratti e nei cani sono stati simili. Gli effetti si sono verificati per la maggior parte a esposizioni vicine a quelle nell'uomo. Questi effetti osservati a esposizioni cliniche rilevanti comprendono la chiusura delle cartilagini di accrescimento delle ossa, effetti sulla crescita dei denti, effetti sul tratto riproduttivo maschile e femminile, atrofia dei follicoli piliferi con alopecia, tossicità gastrointestinale con perdita di peso corporeo ed effetti sui linfonodi. Ad esposizioni ben al di sopra di quella nell'uomo un ulteriore organo bersaglio è stato il rene.

Carcinogenesi e mutagenesi

Sonidegib non è risultato genotossico negli studi condotti in vitro e in vivo. Non è stato identificato alcun potenziale cancerogeno negli studi di cancerogenicità condotti su ratti e topi. Tuttavia, i livelli di esposizione erano di gran lunga inferiori ai livelli di esposizione clinica nei ratti e approssimativamente pari ai livelli di esposizione clinica nei topi.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Sonidegib ha mostrato di essere fetotossico nei conigli, come evidenziato da aborti e/o completo riassorbimento dei feti, e teratogeno con gravi malformazioni a bassissima esposizione. Gli effetti teratogeni comprendono malformazioni vertebrali, arto-distali e delle dita, gravi malformazioni craniofacciali ed altri gravi difetti della linea mediana. La fetotossicità nei conigli è stata osservata

anche a bassissima esposizione nella madre.

È stata anche osservata una riduzione della fertilità a bassa esposizione nei ratti femmine. Nei ratti maschi trattati con sonidegib, l'esposizione a concentrazioni circa 2-volte quella nell'uomo, non ha avuto impatto sulla fertilità maschile.

Valutazione del rischio ambientale (ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che sonidegib può rappresentare un rischio per le acque di superficie (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Crospovidone Tipo A

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Poloxamer 188

Silice colloidale anidra

Sodio laurilsolfato

Involucro delle capsule

Gelatina

Ossido di ferro rosso (E172)

Biossido di titanio (E171)

Inchiostro per la stampa

Ossido di ferro nero (E172)

Glicole propilenico (E1520)

Smalto Shellac

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 x 1 capsula rigida in blister divisibile per dose unitaria in PCTFE/PVC/Alu.

Ogni confezione contiene 10 o 30 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data dell'a prima autorizzazione: 14 agosto 2015
Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione (elenco EURD) di cui all'art. 107 *quarter*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato membro deve concordare con le proprie autorità competenti quanto segue:

- Parte nazionale della Nota Informativa Importante
- Metodologia per la raccolta delle informazioni sull'uso di Odomzo e sulla conformità con il programma di farmacovigilanza della gravidanza e sulla sua efficacia
- Formato e contenuto del materiale destinato al medico e al paziente

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà distribuire, al lancio del medicinale,

una Nota Informativa Importante che deve contenere quanto segue:

- Un testo principale, come concordato con il CHMP
- Requisiti nazionali specifici, come concordato con l'autorità competente nazionale, riguardanti:
 - Distribuzione del medicinale
 - Misure per assicurare che siano state eseguite tutte le azioni appropriate prima della prescrizione e della dispensazione di Odomzo

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicurerà continuamente che tutti i medici potenziali prescrittori di Odomzo siano dotati di quanto segue:

- Informazioni sul prodotto
- Materiale educazionale per l'operatore sanitario
- Promemoria per il medico
- Materiale educazionale per il paziente
- Promemoria per il paziente

Il materiale educazionale di Odomzo per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Breve profilo su Odomzo, indicazioni e posologia autorizzate
- L'obbligo di informare i pazienti sul rischio teratogeno associato a Odomzo e sulla necessità di evitare l'esposizione del feto
- Descrizione del programma di prevenzione della gravidanza e categorizzazione dei pazienti sulla base del sesso e della possibilità di avere figli
- Informazioni sulle forme raccomandate di contraccezione per la donna e per l'uomo
- Obblighi dell'operatore sanitario in relazione alla prescrizione di Odomzo
- Indicazioni di sicurezza per le donne in età fertile
- Indicazioni di sicurezza per gli uomini
- Disposizioni in caso di gravidanza
- Informare i pazienti che non devono donare il sangue durante il trattamento con Odomzo e per almeno 20 mesi dopo l'ultima dose
- Check list per il medico per accertarsi che i pazienti ricevano le appropriate raccomandazioni
- Necessità di assicurare che tutti i pazienti abbiano completato e firmato il modulo di verifica delle avvertenze di Odomzo che deve essere presente nel materiale educazionale per il medico
- Segnalazione degli eventi avversi

Il materiale educazionale di Odomzo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni per il paziente sul rischio teratogeno associato a Odomzo e sulla necessità di evitare l'esposizione fetale
- Necessità di un'adeguata contraccezione e definizione di adeguata contraccezione
- Disposizioni nazionali o altre specifiche disposizioni applicabili per la prescrizione e dispensazione di Odomzo
- Indicazione a non dare Odomzo a nessun'altra persona, così come informazioni sullo smaltimento del medicinale inutilizzato e la necessità di tenere le capsule di Odomzo fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- Il paziente non deve donare il sangue durante il trattamento e per almeno 20 mesi dopo l'ultima dose
- La paziente non deve allattare durante il trattamento e per almeno 20 mesi dopo l'ultima dose
- Il paziente deve comunicare al medico ogni evento avverso
- Informazioni per le donne in età fertile
- Informazioni per gli uomini

Il promemoria per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni per le donne in età fertile
- Informazioni per gli uomini
- Necessità di dire ai pazienti di segnalare immediatamente al medico se si sospetta la gravidanza in una paziente o in una partner di un paziente di sesso maschile

- Ricordare ai pazienti di restituire le capsule non utilizzate alla fine del trattamento (lo smaltimento dipenderà dalla normativa locale vigente)
- Ricordare ai pazienti di non donare il sangue durante il trattamento e per almeno 20 mesi dopo l'ultima dose

Il promemoria per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni per i pazienti sul rischio teratogeno associato a Odomzo e sulla necessità di evitare l'esposizione del feto
- Non donare il sangue durante il trattamento e per almeno 20 mesi dopo l'ultima dose
- Informazioni per le donne in età fertile
- Informazioni per gli uomini
- Restituire le capsule non utilizzate alla fine del trattamento (lo smaltimento dipenderà dalla normativa locale vigente)
- Numeri telefonici di emergenza

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DELLA CONFEZIONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Odomzo 200 mg capsule rigide
sonidegib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di sonidegib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule rigide

10 x 1 capsula rigida
30 x 1 capsula rigida

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non rompere, aprire o masticare la capsula.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Rischio di gravi malformazioni alla nascita.
Non usare in gravidanza o in allattamento.
Deve essere seguito il Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Qualsiasi medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità con le normative locali vigenti.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Odomzo 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Odomzo 200 mg capsule
sonidegib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Odomzo 200 mg capsule rigide sonidegib

Odomzo può causare gravi malformazioni alla nascita. Può portare alla morte del bambino prima della nascita o subito dopo. Non deve rimanere incinta durante l'assunzione di questo medicinale. Deve seguire le istruzioni per la contraccezione contenute in questo foglio.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Odomzo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Odomzo
3. Come prendere Odomzo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Odomzo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Odomzo e a cosa serve

Cos'è Odomzo

Odomzo contiene il principio attivo sonidegib. È un medicinale antitumorale.

A cosa serve Odomzo

Odomzo è usato per trattare pazienti adulti con un tipo di tumore della pelle chiamato carcinoma basocellulare. È usato quando il tumore si è diffuso a livello locale e non può essere trattato con intervento chirurgico o radioterapia.

Come funziona Odomzo

La normale crescita delle cellule è controllata da vari segnali chimici. Nei pazienti con carcinoma basocellulare, si verificano modifiche dei geni che controllano una parte di questo processo noto come "via di hedgehog". In questo modo si attivano dei segnali che fanno crescere le cellule tumorali senza controllo. Odomzo agisce bloccando questo processo, interrompendo la crescita e la formazione di nuove cellule cancerose.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Odomzo

Legga le istruzioni specifiche fornite dal medico, in particolare in merito agli effetti di Odomzo sul feto.

Legga attentamente e segua le istruzioni dell'opuscolo e della scheda promemoria per il paziente che ha ricevuto dal medico.

Non prenda Odomzo

- se è allergico a sonidegib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale

(elencati al paragrafo 6).

- se è incinta o pensa di essere incinta. Questo perché Odomzo può provocare danni o causare la morte del feto (vedere paragrafo “Gravidanza”).
- se sta allattando. Questo perché non è noto se Odomzo possa passare nel latte materno e causare danni al bambino (vedere paragrafo “Allattamento”).
- se è in età fertile ma non riesce o non vuole seguire le necessarie misure di prevenzione della gravidanza che sono elencate nel Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo.

Non prenda Odomzo se una delle condizioni sopra descritte la riguardano. Se non è sicuro/a, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Odomzo.

Ulteriori informazioni sui punti sopra riportati possono essere trovate nei paragrafi “Gravidanza”, “Allattamento”, “Fertilità” e “Contracezione nella donna e nell’uomo”.

Avvertenze e precauzioni

- Odomzo può causare problemi muscolari. Informi il medico prima di prendere Odomzo se ha avuto in passato crampi o debolezza muscolare o se sta prendendo altri medicinali. Alcuni medicinali (es. medicinali usati in caso di colesterolo alto) possono aumentare il rischio di problemi muscolari. Informi **immediatamente** il medico o il farmacista se si manifesta dolore ai muscoli o se ha crampi muscolari inspiegabili o debolezza muscolare durante il trattamento con Odomzo. Il medico potrebbe avere la necessità di modificare la dose, o interrompere definitivamente o temporaneamente il trattamento.
- Non deve donare il sangue durante il trattamento con Odomzo e nei 20 mesi successivi alla fine del trattamento.
- Se è di sesso maschile, non deve cercare di avere figli né donare sperma durante il trattamento e per i 6 mesi successivi all’ultima dose. Il medico controllerà regolarmente la sua pelle per la comparsa di un altro tipo di tumore chiamato carcinoma cutaneo a cellule squamose (SCC). Non è noto se il SCC sia correlato al trattamento con Odomzo. Generalmente questo tipo di tumore compare su pelle danneggiata dal sole, non si diffonde e può essere curato. Informi il medico se nota qualsiasi cambiamento della sua pelle.
- Non deve dare mai questo medicinale a nessun altro. Le capsule non utilizzate alla fine del trattamento devono essere restituite. Parli con il suo medico o farmacista per sapere dove restituire le capsule.

Analisi del sangue durante il trattamento con Odomzo

Il medico effettuerà delle analisi del sangue prima del trattamento e possibilmente anche durante il trattamento. Queste analisi controlleranno lo stato di salute dei suoi muscoli misurando i livelli nel sangue di un enzima chiamato creatinfosfochinasi.

Bambini e adolescenti (al di sotto di 18 anni)

Odomzo non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni. Sono stati osservati problemi relativi alla crescita di denti e ossa. Odomzo può determinare l’interruzione della crescita delle ossa nei bambini e negli adolescenti. Ciò può accadere anche dopo l’interruzione del trattamento.

Altri medicinali e Odomzo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica ed i medicinali a base di erbe. Questo perché Odomzo può influenzare il modo in cui alcuni medicinali agiscono, e a loro volta alcuni altri medicinali possono influenzare l’azione di Odomzo, o aumentare la probabilità che si verifichino effetti indesiderati.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali come statine e derivati dell’acido fibrlico usati in caso di colesterolo e lipidi alti
- vitamina B3, nota anche come niacina
- medicinali, come metotrexato, mitoxantrone, irinotecan, o topotecan usati per il trattamento di alcuni tipi di tumore o altre malattie come gravi problemi alle articolazioni (artrite reumatoride) e psoriasi

- medicinali come telitromicina, rifampicina o rifabutina usati per il trattamento di infezioni batteriche
- medicinali come ketoconazolo (ad esclusione di shampoo e creme), itraconazolo, posaconazolo o voriconazolo usati per il trattamento di infezioni fungine
- medicinali come clorochina e idrossiclorochina usati per il trattamento di infezioni parassitarie e altre malattie come l'artrite reumatoide o il lupus eritematoso
- medicinali come ritonavir, saquinavir o zidovudina usati per il trattamento dell'AIDS o HIV
- medicinali come carbamazepina, fenitoina o fenobarbital usati per il trattamento delle crisi epilettiche
- un medicinale chiamato nefazodone usato per il trattamento della depressione
- un medicinale chiamato penicillamina usato per il trattamento dell'artrite reumatoide
- un medicinale a base di erba chiamato erba di San Giovanni (conosciuta anche come *Hypericum perforatum*) usato per il trattamento della depressione.

Se una di queste condizioni la riguarda o se non è sicuro, informi il medico o il farmacista prima di prendere Odomzo.

Questi medicinali devono essere usati con cautela o possono dover essere evitati durante il trattamento con Odomzo. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico potrebbe doverle prescriverle un medicinale alternativo.

Durante il trattamento con Odomzo, deve informare il medico o il farmacista se le è stato prescritto un altro medicinale che non ha già preso in precedenza.

Gravidanza

Non prenda Odomzo se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza durante il trattamento o durante i 20 mesi successivi alla fine del trattamento. Deve interrompere l'assunzione di Odomzo ed informare immediatamente il medico se rimane incinta o se sospetta di esserlo. Odomzo può causare gravi malformazioni alla nascita o portare alla morte del bambino prima della nascita (feto). Le istruzioni specifiche (Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo) che le ha dato il medico contengono informazioni in particolare sugli effetti di Odomzo sul feto.

Allattamento

Non deve allattare durante il trattamento o durante i 20 mesi successivi alla fine del trattamento. Non è noto se Odomzo possa passare nel latte materno e causare danni per il bambino.

Fertilità

Odomzo può avere un impatto sulla fertilità nell'uomo e nella donna. Informi il medico se desidera avere figli in futuro.

Contraccezione per le donne e gli uomini

Donne

Prima di iniziare il trattamento con Odomzo, chieda al medico se è in grado di rimanere incinta, anche se il ciclo mestruale si è interrotto (menopausa). È importante verificare con il medico se vi è il rischio che lei possa rimanere incinta.

Se può iniziare una gravidanza:

- deve prendere precauzioni in modo da non rimanere incinta durante il trattamento con Odomzo,
- deve usare 2 metodi contraccettivi, uno altamente efficace ed un metodo di barriera (vedere gli esempi di seguito) mentre sta assumendo Odomzo,
- è necessario continuare questa contraccezione per 20 mesi dopo l'interruzione dell'assunzione di Odomzo perché tracce di questo medicinale rimangono a lungo nell'organismo.

Il medico discuterà con lei il migliore metodo di contraccezione.

Deve usare un metodo altamente efficace, come:

- un dispositivo intrauterino ("spirale" o IUD)
- sterilizzazione chirurgica.

Deve anche usare un metodo di barriera, come:

- un profilattico (con spermicida, se disponibile)
- un diaframma (con spermicida, se disponibile).

Il medico la sottoporrà a un test di gravidanza:

- almeno 7 giorni prima dell'inizio del trattamento – per assicurarsi che non sia già in corso una gravidanza
- ogni mese durante il trattamento.

Durante il trattamento e durante i 20 mesi successivi alla fine del trattamento, informi immediatamente il medico se:

- pensa, per qualsiasi motivo, che il metodo contraccettivo non abbia funzionato
- il suo ciclo mestruale si è interrotto
- ha smesso di usare metodi di contraccezione
- ha bisogno di cambiare il metodo contraccettivo

Uomini

Mentre sta assumendo Odomzo, utilizzi sempre un profilattico (con spermicida, se disponibile) durante rapporti sessuali con un partner di sesso femminile, anche se ha effettuato una vasectomia. È necessario continuare ad usarlo per 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Informi immediatamente il medico se la sua partner rimane incinta mentre lei sta assumendo Odomzo e nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento.

Non deve cercare di avere figli né donare sperma durante il trattamento e per i 6 mesi successivi alla fine del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Odomzo influenzi la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Informi il medico se ha dubbi in merito.

Odomzo contiene lattosio

Odomzo contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Odomzo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come prendere questo medicinale

La dose raccomandata è 200 mg (1 capsula) al giorno.

- Non mangi per 2 ore prima di assumere Odomzo e per 1 ora dopo.
- Prenda la capsula circa alla stessa ora ogni giorno. Questo la aiuterà a ricordare quando prendere il medicinale.
- Deglutisca la capsula intera. Non apra, mastichi o schiacci la capsula. Eviti qualsiasi contatto con il contenuto delle capsule poiché potrebbe avere effetti dannosi.

Non modifichi la dose senza consultare il medico. Non superi la dose raccomandata prescritta dal medico. Se vomita dopo aver ingoiato la capsula, non assuma altre capsule fino alla dose successiva programmata.

Per quanto tempo prendere Odomzo

Continui ad assumere Odomzo per tutto il tempo che le dirà il medico. Se ha dubbi su quanto a lungo

assumere Odomzo, chieda al medico o al farmacista.

Se prende più Odomzo di quanto deve

Se prende più Odomzo di quanto deve, o se qualcun altro assume accidentalmente il suo medicinale, contatti un medico o si rechi immediatamente in un ospedale. Porti con sé il medicinale, la confezione e il foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Odomzo

Se dimentica di prendere una dose di Odomzo, la prenda non appena se ne accorge. Se sono trascorse più di sei ore da quando avrebbe dovuto prenderla, salti la dose e prenda la successiva all'ora programmata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dosedimenticata.

Se interrompe il trattamento con Odomzo

Non interrompa l'assunzione di Odomzo senza prima consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Odomzo può causare gravi malformazioni alla nascita. Non deve rimanere incinta durante l'assunzione di questo medicinale (vedere "Gravidanza", "Allattamento", "Fertilità" e "Contracezione per donne e uomini" nel paragrafo 2 per ulteriori informazioni).

Sospenda l'assunzione di Odomzo ed informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati che possono essere segni di una reazione allergica:

- difficoltà nella respirazione o deglutizione
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- forte prurito della pelle, con eruzione cutanea rossa o rigonfiamenti.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Informi immediatamente il medico o il farmacista se si verifica uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- gravi crampi muscolari, dolore muscolare o debolezza muscolare. Questi possono essere segni di un problema chiamato rabdomiolisi, che comporta la rottura del tessuto muscolare.
- urine scure, ridotta o assente eliminazione di urine. Questi possono essere segni che le fibre muscolari si stanno rompendo, condizione dannosa per i reni.

Altri possibili effetti indesiderati

Se uno di questi effetti indesiderati si aggrava, informi il medico o il farmacista.

Molto comune: possono interessare più di 1 paziente su 10

- crampi muscolari, dolore muscolare, dolore alle ossa, ai legamenti e ai tendini
- assenza dei cicli mestruali
- diarrea o bruciore di stomaco
- diminuzione dell'appetito
- mal di testa
- disturbi del gusto o strano sapore in bocca
- dolore alla pancia
- sensazione di malessere
- vomito
- prurito
- perdita di capelli

- stanchezza
- dolore
- perdita di peso.

Comune: possono interessare fino a 1 paziente su 10

- mal di stomaco o disturbi digestivi
- stipsi eruzione cutanea
- crescita anormale dei capelli
- sete, ridotta eliminazione di urine, perdita di peso, pelle arrossata e secca, irritabilità (possibili sintomi di basso livello di liquidi nel corpo, condizione nota come disidratazione).

Durante il trattamento con Odomzo, si possono anche avere alcuni **risultati anormali delle analisi del sangue** che possono allertare il medico su possibili alterazioni funzionali di alcune parti del corpo, ad esempio:

- alti livelli dei seguenti enzimi: creatinfosfochinasi (funzionalità muscolare), lipasi e/o amilasi (funzionalità pancreatico), alanina aminotransferasi (ALT) e/o aspartato aminotransferasi (AST) (funzionalità del fegato)
- alti livelli di creatininina (funzionalità renale)
- alti livelli di zuccheri nel sangue (conosciuta come iperglicemia)
- bassi livelli di emoglobina (necessaria per il trasporto dell'ossigeno nel sangue)
- bassi livelli di globuli bianchi nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Odomzo

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "EXP"/"Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Odomzo

- Il principio attivo è sonidegib (come fosfato). Ogni capsula contiene 200 mg di sonidegib.
- Gli altri componenti sono:
- Contenuto della capsula: crospovidone tipo A, lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2, "Odomzo contiene lattosio"), magnesio stearato, poloxamer 188, silicio colloidale anidro , sodio laurilsolfato
 - Rivestimento della capsula: gelatina, ossido di ferro rosso (E172), biossido di titanio (E171).
 - Inchiostro per la stampa: ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520), smalto shellac.

Descrizione dell'aspetto di Odomzo e contenuto della confezione

Le capsule di Odomzo 200 mg sono rosa e opache, con impressa la scritta "SONIDEGIB 200MG" e

“NVR”.

Odomzo è fornito in blister divisibile per dose unitaria contenenti 10 x 1 capsula. E' disponibile in confezioni da 10 e 30 capsule.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**Altre forme di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Come parte del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Odomzo, tutti i pazienti riceveranno:

- Opuscolo per il paziente
- Scheda promemoria per il paziente

Per qualsiasi informazione, si prega di fare riferimento a questi documenti.