

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Odomzo 200 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 200 mg сонидегиб (sonidegib) (като фосфат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка твърда капсула съдържа 38,6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Непрозрачна, розова твърда капсула, съдържаща бял до почти бял прах с гранули, с отпечатано с черно мастило "NVR" върху капачето и "SONIDEGIB 200MG" върху тялото.

Капсулите са размер „00“ (размери 23,3 x 8,53 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Odomzo е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал базалноклетъчен карцином (БКК), които са неподходящи за оперативно лечение или лъчетерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Odomzo трябва да се предписва само от или под наблюдението на лекар специалист, с опит в лечението на одобреното показание.

Дозировка

Препоръчителната доза сонидегиб е 200 mg, приети перорално.

Лечението трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или до поява на неприемлива токсичност.

Коригиране на дозата при повишаване на креатинин фосфокиназата (КК) и поява на свързани с мускулите нежелани реакции

Може да е необходимо временно прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата на Odomzo при повишаване на КК и поява на свързани с мускулите нежелани реакции.

Таблица 1 обобщава препоръките за прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата на Odomzo при овладяване на симптоматичното повишаване на КК и появата на свързани с мускулите нежелани реакции (като миалгия, миопатия и/или спазми).

Таблица 1 Препоръчителни промени на дозата и овладяване на симптоматичното повишаване на КК и свързаните с мускулите нежелани реакции

Степен на повишение на КК	Промяна на дозата* и препоръки за овладяване на симптомите
<p>Степен 1 [Повишение на КК >ГГН - 2,5 x ГГН]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Продължете лечението със същата доза и проследете ежеседмично нивата на КК, докато не се върнат до изходните стойности и ежемесечно след това. Проследете симптомите, свързани с мускулите, докато не претърпят обратно развитие до изходното ниво. • Проверявайте редовно бъбречната функция (серумния креатинин) и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран.
<p>Степен 2 без бъбречно увреждане (серумен Cr ≤ ГГН) [Повишение на КК >2,5 x ГГН - 5 x ГГН]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението и следете ежеседмично нивата на КК, докато не се върнат до изходните стойности. • Проследете мускулните симптоми за промени, докато не претърпят обратно развитие до изходното ниво. След като претърпят обратно развитие, подновете лечението със същата доза и следете нивата на КК ежемесечно след това. • Проверявайте редовно бъбречната функция (серумния креатинин) и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран. • При повторна поява на симптомите, прекъснете лечението, докато не претърпят обратно развитие до изходното ниво. Подновете лечението със сонидегиб с доза 200 mg през ден и следвайте същите препоръки за проследяване. Ако симптомите персистират, въпреки схемата на приложение през ден, обмислете спиране на лечението.

<p>Степен 3 или 4 без бъбречно увреждане (серумен Cr \leq ГГН) [Степен 3 (Повишение на КК >5 x ГГН - 10 x ГГН)] [Степен 4 (Повишение на КК >10 x ГГН)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете лечението и следете ежеседмично нивата на КК, докато не се върнат до изходните стойности. Проследете мускулните симптоми за промени, докато не претърпят обратно развитие до изходното ниво. • Проверявайте редовно бъбречната функция (серумния креатинин) и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран. • Ако бъбречната функция не е увредена и стойности на КК се върнат до изходните, обмислете подновяване на лечението с доза 200 mg през ден. Нивата на КК трябва да се измерват ежеседмично в продължение на 2 месеца след подновяване на лечението със сонидегиб и ежемесечно след това.
<p>Степен 2, 3 или 4 с бъбречно увреждане (серумен Cr $>$ ГГН)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ако бъбречната функция е увредена, прекъснете лечението и се уверете, че пациентът е адекватно хидратиран и оценете другите вторични причини за бъбречно увреждане. • Следете нивата на КК и серумния креатинин ежеседмично, докато не се върнат до изходните. Проследете мускулните симптоми за промени, докато не претърпят обратно развитие до изходното ниво. • Ако нивата на КК и серумния креатинин се върнат до изходните, обмислете подновяване на лечението с доза 200 mg през ден и измервайте нивата на КК ежеседмично в продължение на 2 месеца и ежемесечно след това; в противен случай, спрете лечението окончателно.

* Горните препоръки за промяна на дозата са базирани на Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events – [СТСАЕ](#)) версия 4.03, разработени от Националния институт по ракови заболявания (National Cancer Institute) (САЩ). СТСАЕ е стандартизирана класификация на нежеланите събития, която се използва при оценяване на лекарствените продукти за лечение на ракови заболявания.

Cr: креатинин; ГГН: горна граница на нормата

Други промени на дозата

Лечението на тежки или непоносими нежелани реакции може да изисква временно прекъсване на приема (със или без последващо намаляване на дозата) или спиране на лечението.

Когато е необходимо прекъсване на приема, трябва да се обмисли възобновяване на приема на Odomzo със същата доза след отзвучаване на нежеланата реакция до \leq степен 1.

Ако е необходимо намаляване на дозата, то тогава дозата трябва да бъде намалена на 200 mg през ден. При поява на същата нежелана лекарствена реакция след преминаване към схема на приложение през ден, без да има подобрение, обмислете спиране на лечението с Odomzo.

Поради дългият полуживот на сонидегиб, пълният ефект от прекъсването на лечението или коригирането на дозата по отношение на някои нежелани реакции са очаква като цяло да настъпи след няколко седмици (вж. точка 5.2).

Продължителност на лечението

В клиничните проучвания лечението с Odomzo продължава до настъпване на прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Прекъсване на лечението до 3 седмици е позволено въз основа на индивидуалната поносимост.

Ползата от продължаване на лечението трябва да бъде оценявана редовно като оптималната продължителност на терапията е различна при всеки отделен пациент.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Сонидегиб не е проучван в конкретно фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на наличните данни елиминирането на сонидегиб чрез бъбреците е пренебрежимо. Популационен фармакокинетичен анализ установява, че бъбречно увреждане в лека или умерена степен няма значим ефект върху привидния клирънс (CL/F) на сонидегиб, което предполага, че не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Няма данни относно ефикасността и безопасността при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Данните за безопасност и ефикасност при пациенти на възраст 65 години и повече не предполагат необходимост от коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Odomzo при деца и юноши на възраст под 10 години с базалноклетъчен карцином не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Odomzo е за перорално приложение. Капсулите трябва да се гълтат цели. Не трябва да се дъвчат или чупят. Капсулите не трябва да се отварят поради риск от тератогенност (вж. точка 5.3).

Odomzo трябва да се приема поне два часа след хранене и поне един час преди следващото хранене, за да се предотврати повишения риск от възникване на нежелани реакции поради високата експозиция на сонидегиб, когато се приема по време на хранене (вж. точка 5.2). При поява на повръщане по време на лечението, не се позволява прием на нова доза преди да е дошло време за следващата доза според предписанието.

Ако се пропусне прием на една доза, тя трябва да се приеме, веднага щом това бъде установено, освен ако не са минали повече от шест часа от времето, в което е трябвало да бъде приета; в този случай пациентът трябва да изчака и да приеме следващата доза според предписанието.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност и кърмене (вж. точки 4.4 и 4.6).

Жени с детероден потенциал, които не се придържат към Програмата за предпазване от бременност при лечение с Odomzo (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свързани с мускулите нежелани реакции

В основното проучване фаза II са наблюдавани мускулни спазми, миалгия, миопатия и случаи на повишение на КК. По-голяма част от пациентите, лекувани с Odomzo 200 mg дневно, които са имали повишение на КК степен 2 или повече, са имали симптоми от страна на мускулите преди повишението на КК. При повечето пациенти мускулните симптоми и повишението на КК са претърпели обратно развитие след подходящо лечение.

Всички пациенти, започващи лечение с Odomzo, трябва да бъдат информирани за риска от поява на свързани с мускулите нежелани реакции, включително възможността за рабдомиолиза. Те трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост, възникнали по време на лечението с Odomzo или ако симптомите персистират след спиране на лечението.

Нивата на КК трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението и по клинични показания след това, напр. ако има съобщения за поява на свързани с мускулите симптоми. Ако се установи клинично значимо повишение на КК, трябва да се направи оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

Трябва да се следват указанията за коригиране на дозата или прекъсване на лечението (вж. точка 4.2). Овластяването на повишение на КК във висока степен, с помощта на подкрепяща терапия, включително добра хидратация, трябва да се проведе в съответствие с местните стандарти на медицинската практика и терапевтичните ръководства.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за поява на свързани с мускулите симптоми, ако Odomzo се прилага в комбинация с определени лекарствени продукти, които могат да повишат потенциалния риск от развитие на свързана с мускулите токсичност (напр. СУРЗА4 инхибитори, хлорохин, хидроксихлорохин, производни на фибриновата киселина, пенициламин, зидовудин, ниацин и инхибитори на HMG-CoA редуктазата) (вж. точка 4.5).

Пациентите с невромускулни заболявания (напр. възпалителни миопатии, мускулна дистрофия, амиотрофична латерална склероза, спинална мускулна атрофия) трябва да бъдат внимателно проследявани поради повишения риск от възникване на свързана с мускулите токсичност.

Ембриофетална смърт или тежки вродени дефекти

Odomzo може да предизвика ембриофетална смърт или тежки вродени дефекти, когато се прилага при бременни жени. Въз основа на механизма на действие, в проучвания при животни, е установено, че сонидегиб е тератогенен и фетотоксичен. Жените, приемащи Odomzo, не трябва да са бременни и не трябва да забременяват в продължение на 20 месеца след приключване на лечението.

Критерии за жена с детероден потенциал

Жена с детероден потенциал според Програмата за предпазване от бременност при лечение с Odomzo е полово зряла жена, която

- има менструален цикъл всеки месец през изминалите 12 последователни месеца,
- не е била подложена на хистеректомия или билатерална оофоректомия или няма медицински потвърдена трайна преждевременна овариална недостатъчност,
- няма генотип ХУ, синдром на Търнър или агенезия на матката,
- е получила аменорея след противоракова терапия, включително лечение с Odomzo.

Съвети

За жени с детероден потенциал

Odomzo е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не се придържат към Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo. Жената с детероден потенциал трябва да разбере, че:

- Odomzo излага на тератогенен риск плода;
- не трябва да приема Odomzo, ако е бременна или планира да забременее;
- трябва да има отрицателен тест за бременност, направен от медицински специалист до 7 дни преди започване на лечението с Odomzo;
- трябва да има отрицателен тест за бременност всеки месец по време на лечението, дори ако е получила аменорея;
- не трябва да забременява докато приема Odomzo и в продължение на 20 месеца след приема на последната доза;
- трябва да е в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки;
- трябва да използва 2 метода от препоръчителните методи за контрацепция (вж. точка “Контрацепция” по-долу и точка 4.6) докато приема Odomzo, освен ако не се задължи да няма полови контакти (въздържание);
- трябва да информира своя медицински специалист, ако нещо от изброеното по-долу се случи по време на лечението или в рамките на 20 месеца след приема на последната доза:
 - забременее или по някаква причина мисли, че може да е бременна,
 - липса на очаквана менструация,
 - спре да използва контрацепция, освен ако не се задължи да няма полови контакти (въздържание),
 - трябва да промени метода на контрацепция;
- не трябва да кърми докато приема Odomzo и в продължение на 20 месеца след приема на последната доза.

За мъже

Сонидегиб може да преминава в спермата. За да се избегне потенциална експозиция на фетуса по време на бременност, пациентът от мъжки пол трябва да разбере, че:

- Odomzo излага на тератогенен риск плода, при незащитен сексуален контакт с бременна жена;
- трябва винаги да прилага препоръчителните методи за контрацепция (вж. точка “Контрацепция” по-долу и точка 4.6);
- трябва да информира своя лекар, ако партньорката му забременее, докато той приема Odomzo или в рамките на 6 месеца след приема на последната доза.

За медицински специалисти

Медицинските специалисти трябва да обучат пациентите си така, че да разберат и да приемат всички условия на Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват два препоръчителни метода за контрацепция, включващи един високоэффективен метод и един бариерен метод, докато приемат Odomzo и в продължение на 20 месеца след приключване на лечението (вж. точка 4.6).

Мъже

Пациентите от мъжки пол, дори тези, при които е направена вазектомия, трябва винаги да използват презервативи (по възможност със спермицид), когато имат сексуален контакт с жена, докато приемат Odomzo и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението (вж. точки 4.6 и 5.3).

Тестове за бременност

Статусът на жените с детероден потенциал по отношение на бременност трябва да бъде установен до 7 дни преди започване на лечението с Odomzo и ежесечно по време на лечението с помощта на тест, направен от медицински специалист. Тестовите за бременност трябва да имат минимална чувствителност 25 mIU/ml според локално наличните. При наличие на бременност, не трябва да се започва лечение. При възникване на бременност по време на лечението, приемът на Odomzo трябва незабавно да се спре (вж. точка 5.3). Пациентките с аменорея по време на лечението с Odomzo, трябва да продължат всеки месец да си правят тест за бременност.

Ограничения за предписване и отпускане при жени с детероден потенциал

Първоначалното предписване и отпускане на Odomzo трябва да стане до 7 дни след получаване на отрицателния тест за бременност. Предписването на Odomzo трябва да бъде ограничено до 30 дни на лечение, като за продължаване на лечението е необходима нова рецепта.

Обучителен материал

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентите да избегнат ембрионална и фетална експозиция на Odomzo, Притежателят на разрешението за употреба ще осигури обучителни материали (Програма за превенция на бременност при лечение с Odomzo), за да подкрепи с факти потенциалните рискове, свързани с употребата на лекарствения продукт.

Даряване на кръв

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не даряват кръв, докато приемат Odomzo и в продължение на поне 20 месеца след приключване на лечението.

Донорство на сперма

Пациентите от мъжки пол не трябва да стават донори на сперма, докато приемат Odomzo и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Преждевременна фузия на епифизите

При педиатрични пациенти с експозиция на инхибитори на пътя Hedgehog (Hh) се съобщава за преждевременна фузия на епифизите. В някои случаи фузията прогресира след прекратяване на приема на лекарството (вж. точка 4.8).

Взаимодействия

Съпътстващото лечение със силни СУР индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин или фенитоин) трябва да се избягва, тъй като не може да се изключи риска от понижаване на плазмената концентрация и понижаване на ефикасността на сонидегиб (вж. също точка 4.5).

Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)

Пациентите с авансирал БКК имат повишен риск от развитие на кСКК. Съобщени са случаи на кСКК при пациенти с авансирал БКК, лекувани с Odomzo. Не е установено, дали кСКК е свързан с лечението с Odomzo. Поради тази причина всички пациенти трябва да се проследяват рутинно, докато приемат Odomzo, а кСКК трябва да се лекува съгласно медицинския стандарт.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани никога да не дават този лекарствен продукт на друг човек. Всички капсули, които останат неизползвани в края на лечението, трябва да бъдат незабавно изхвърлени от пациента в съответствие с местните изисквания (напр. като върнат

капсулите на своя фармацевт или лекар).

Помощни вещества

Капсулите Odomzo съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Сонидегиб се метаболизира предимно от CYP3A4 и съпътстващото приложение със силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 може значително да повиши или намали концентрацията на сонидегиб.

Средства, които могат да повишат плазмената концентрация на сонидегиб

При здрави участници едновременното приложение на единична доза 800 mg сонидегиб с кетоконазол (200 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни), силен инхибитор на CYP3A, води до повишаване с 2,25 пъти и 1,49 пъти съответно на AUC и C_{max} на сонидегиб, спрямо самостоятелно прилагане на сонидегиб. Продължителното едновременно прилагане на силни инхибитори на CYP3A4 (напр. повече от 14 дни) ще доведе до по-големи промени в експозицията на сонидегиб, въз основа на проведената симулация. Ако е необходимо съпътстващо прилагане на сонидегиб със силен инхибитор на CYP3A да продължи, дозата на сонидегиб трябва да бъде намалена на 200 mg през ден. Силните инхибитори на CYP3A включват, но не само, ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол и нефазодон. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за поява на нежелани реакции, ако някое от тези средства се прилага заедно със сонидегиб.

Средства, които могат да понижат плазмената концентрация на сонидегиб

При здрави участници, съпътстващо прилагане на единична доза 800 mg сонидегиб с рифампицин (600 mg дневно в продължение на 14 дни), силен индуктор на CYP3A, води до понижаване със 72% и 54% съответно в AUC и C_{max} на сонидегиб, спрямо самостоятелно прилагане на сонидегиб. Съпътстващо прилагане на сонидегиб със силни индуктори на CYP3A понижава плазмената концентрация на сонидегиб. Едновременното прилагане на силни индуктори на CYP3A трябва да се избягва; в тази група се включват, но не само, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифабутин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Ако е необходимо прилагането на силен индуктор на CYP3A4 едновременно със сонидегиб, трябва да се има предвид повишаване на дневната доза на сонидегиб до 400-800 mg. Въз основа на фармакокинетични данни се прогнозира тази доза сонидегиб да поддържа AUC в интервала, наблюдаван без прилагането на индуктори, когато съпътстващо лечение се прилага не повече от 14 дни. По-дългото едновременно лечение с индуктор не се препоръчва, тъй като експозицията на сонидегиб ще се намали и това може да компрометира ефикасността. При спиране на силния индуктор, трябва да се възобнови дозата на сонидегиб преди започване приема на силния индуктор.

Резултатите от клинично изпитване демонстрират промяна в експозицията на сонидегиб (32% и 38% понижение на AUC и C_{max}) при едновременно прилагане на единична доза Odomzo 200 mg с езомепразол (инхибитор на протонната помпа) 40 mg дневно в продължение на 6 дни при здрави доброволци. Това лекарствено взаимодействие не се очаква да е клинично значимо.

Ефекти на сонидегиб върху други лекарствени продукти

Сонидегиб е конкурентен инхибитор на CYP2B6 и CYP2C9 *in vitro*. Независимо от това, резултатите от проучване за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ при пациенти със злокачествено заболяване показват, че системната експозиция на бупропион (субстрат на CYP2B6) и варфарин (субстрат на CYP2C9) не се повлиява при едновременно приложение със

сонидегиб. Сонидегиб е също така инхибитор на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) (IC50 ~1.5µM). Пациенти, при които има съпътстваща употреба на субстрати на BCRP транспортера, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на нежелани лекарствени реакции. Вещества, които са субстрати на BCRP с тесен терапевтичен индекс (напр. метотрексат, митоксантрон, иринотекан, топотекан), трябва да се избягват.

Средства, които могат да повишат честотата на свързаните с мускулите нежелани реакции

Поради наличието на припокриваща се токсичност, пациентите, приемащи Odomzo, които приемат и лекарствени продукти, за които се знае, че повишават риска от възникване на свързана с мускулите токсичност, могат да бъдат изложени на риск от възникване на свързани с мускулите нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени и да се обмисли коригиране на дозата, при възникване на симптоми, свързани с мускулите.

В основното проучване фаза II 12 (15,2%) пациенти, лекувани с Odomzo 200 mg приемат едновременно и инхибитор на HMG-CoA редуктазата (9 приемат правастатин, 3 приемат различен от правастатин инхибитор на HMG-CoA редуктазата, включително росувастатин и симвастатин). От тези пациенти 7 (58,3%) са имали мускулни симптоми до степен 1, докато 43 (64,1%) от пациентите, които не приемат инхибитор на HMG-CoA редуктазата са имали симптоми до степен 3. Нито един пациент, приемащ инхибитор на HMG-CoA редуктазата не е имал повишение на КК степен 3/4, докато 6 (9,0%) от пациентите, които не приемат инхибитор на HMG-CoA редуктазата са имали.

Взаимодействие с храна

Бионаличността на сонидегиб се повишава при наличие на храна (вж. точка 5.2). Odomzo трябва да се приема поне два часа след хранене и поне един час преди следващото хранене.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Поради риска от ембриофетална смърт или тежки вродени дефекти, причинени от сонидегиб, жените, приемащи Odomzo не трябва да са бременни или да забременяват по време на лечението и в продължение на 20 месеца след приключване на лечението (вж. точка 4.4).

Odomzo е противопоказан при жените с детероден потенциал, които не се придържат към Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo (вж. точка 4.3).

В случай на бременност или липса на цикъл

Ако пациентката забременее, пропусне менструален цикъл или подозира поради някаква причина, че може да е бременна, трябва незабавно да информира лекуващия лекар.

Персистиращата липса на цикъл по време на лечението с Odomzo трябва да се приеме, че означава наличие на бременност до съответния медицински преглед и потвърждение.

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат в състояние да спазват ефективни контрацептивни мерки. Те трябва да използват два метода на препоръчителна контрацепция, включващи един високоэффективен метод и един бариерен метод по време на лечението с Odomzo и в продължение на 20 месеца след приема на последната доза. Жените с детероден потенциал, чиято менструация е нередовна или е спряла, трябва да спазват всички съвети за ефективна контрацепция.

Мъже

Не е известно, дали сонидегиб се съдържа в спермата. Пациентите от мъжки пол не трябва да зачеват деца или да бъдат донори на сперма докато приемат Odomzo и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението. За да се избегне потенциална фетална експозиция по време на бременност, пациентите от мъжки пол, дори тези, при които е направена вазектомия, трябва винаги да използват презервативи (по възможност със спермицид), когато имат сексуален контакт с жена по време на лечението с Odomzo и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.

Препоръчват се следните видове високоефективни методи

- Тубарна стерилизация
- Вазектомия
- Вътрематочно изделие (ВМИ)

Препоръчват се следните бариерни методи

- Всякакъв мъжки презерватив (по възможност със спермицид)
- Диафрагма (по възможност със спермицид)

Бременност

Липсват данни от употребата на сонидегиб при бременни жени. Проучванията при животни показват тератогенност и фетотоксичност (вж. точка 5.3). Odomzo е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали сонидегиб се екскретира в кърмата. Поради възможността сонидегиб да предизвика сериозни нежелани реакции, като например сериозно изоставане в развитието у новороденото/кърмачето, жените не трябва да кърмят, докато приемат Odomzo и в продължение на 20 месеца след приключване на лечението (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Данни от проучвания при плъхове и кучета показват, че фертилитетът при мъжките и женските може да бъде необратимо компрометиран при лечение с Odomzo (вж. точка 5.3). В допълнение, в клиничните проучвания се наблюдава аменорея при жени с детероден потенциал (вж. точка 4.8). Преди започване на лечението с Odomzo с жените с детероден потенциал трябва да се обсъдят различни стратегии за запазване на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Odomzo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Основното проучване фаза II оценява безопасността на Odomzo при общо 229 възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен БКК. Пациентите са лекувани с Odomzo 200 mg дневно (n=79) или с Odomzo 800 mg дневно (n=150). Медианата на продължителността на лечението е била 11,0 месеца при пациентите, лекувани с Odomzo в препоръчителната доза 200 mg (граница 1,3 до 41,3 месеца). Има настъпил един случай с летален изход по време на лечението или в рамките на 30 дни след приема на последната доза при пациентите с метастатичен БКК или локално авансирал БКК, приемащи Odomzo 200 mg.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, възникващи при $\geq 10\%$ от пациентите, лекувани с

Odomzo 200 mg, са мускулни спазми, алопеция, дисгеузия, умора, гадене, мускулно-скелетна болка, диария, спадане на телото, намаляване на апетита, миалгия, коремна болка, главоболие, болка, повръщане и сърбеж.

Най-честите нежелани лекарствени реакции степен 3/4, възникващи при $\geq 2\%$ от пациентите, лекувани с Odomzo 200 mg, са умора, спадане на телото и мускулни спазми.

От съобщените нежелани лекарствени реакции (Таблица 2), честотата е била по-висока при пациентите, приемащи Odomzo 800 mg, отколкото при пациентите, приемащи Odomzo 200 mg, с изключение на реакциите мускулно-скелетна болка, диария, коремна болка, главоболие и сърбеж. Същото се отнася и за нежеланите реакции степен 3/4, с изключение на умора.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при препоръчителната доза, съобщени в основното проучване фаза II (Таблица 2) са изброени съгласно Медицински речник за регулаторна дейност (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA) версия 18 по системно-органни класове. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като най-честите са първи. В рамките на всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В допълнение, за всяка нежелана лекарствена реакция е представена и съответната категория по честота, като е използвана следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на основното проучване фаза II

Основен системно-органен клас Предпочитан термин	Честота – всички степени 200 mg
Нарушения на метаболизма и храненето	
Намален апетит	Много чести
Дехидратация	Чести
Нарушения на нервната система	
Дисгеузия	Много чести
Главоболие	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	
Гадене	Много чести
Диария	Много чести
Коремна болка	Много чести
Повръщане	Много чести
Диспепсия	Чести
Констипация	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Алопеция	Много чести
Сърбеж	Много чести
Обрив	Чести
Нарушения в растежа на косата	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Мускулни спазми	Много чести
Мускулноскелетна болка	Много чести
Миалгия	Много чести
Миопатия [мускулна умора и мускулна слабост]	Чести

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Аменорея*	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Умора	Много чести
Болка	Много чести
Изследвания	
Спадане на теглото	Много чести
* От 79-те пациенти, получаващи Odomzo 200 mg, 5 са били жени с детероден потенциал. Сред тези жени аменорея се наблюдава при 1 пациент (20%).	

Клинично значими лабораторни отклонения

Най-често съобщаваните лабораторни отклонения степен 3/4 с честота $\geq 5\%$, възникващи при пациенти, лекувани с Odomzo 200 mg, са повишаване на липазата и повишаване на КК в кръвта (Таблица 3).

Таблица 3 Лабораторни отклонения*

Лабораторно изследване	Честота – всички степени 200 mg
Хематологични показатели	
Понижен хемоглобин	Много чести
Понижен брой на лимфоцитите	Много чести
Биохимични показатели	
Повишен серумен креатинин	Много чести
Повишена серумна креатинин фосфокиназа (КК)	Много чести
Повишена кръвна захар	Много чести
Повишена липаза	Много чести
Повишена аланин аминотрансаминаза (ALT)	Много чести
Повишена аспартат аминотрансаминаза (AST)	Много чести
Повишена амилаза	Много чести
* Въз основа на най-лошата лабораторна стойност след започване на лечението, независимо от изходната стойност, стадиране съгласно СТСАЕ версия 4.03	

Описание на избрани нежелани реакции

Свързани с мускулите нежелани реакции, включително повишаване на КК

Мускулната токсичност е клинично най-значимата нежелана реакция, съобщена при пациентите, получаващи лечение със сонидегиб и се счита, че е ефект, присъщ класа инхибитори на сигналния път Hedgehog (Hh). В основното проучване фаза II мускулните спазми са най-честите, „свързани с мускулите“ нежелани реакции и се съобщават при по-малко пациенти в групата на Odomzo 200 mg (54%), отколкото в групата на Odomzo 800 mg (69%).

Повишаване на КК степен 3/4 се съобщава при 8% от пациентите, приемащи Odomzo 200 mg. Болшинството от пациентите, които имат повишаване на КК степен 2 или по-висока, получават симптоми, свързани с мускулите преди повишаването на КК. При тези пациенти медианата на времето на поява на повишението в лабораторните стойности на КК степен 2 или по-висока е 12,9 седмици (граница 2 до 39 седмици) след започване на лечението с Odomzo, а медианата на времето за което настъпва обратно развитие (до нормализиране на стойностите или до степен 1) е 12 дни (95% CI 8 до 14 дни).

При един пациент, получаващ Odomzo 200 mg, са наблюдавани свързани с мускулите симптоми и повишаване на КК над 10 x ГГН, изискващи интравенозни вливания, спрямо 6 пациенти, получаващи Odomzo 800 mg.

В основното проучване фаза II няма потвърдени съобщени случаи на рабдомиолиза

(дефинирана като стойности на КК, надвишаващи >10 пъти стойностите преди започване на лечението или изходното ниво, или >10 x ГГН, ако няма съобщено изходното ниво, плюс повишаване на серумния креатинин 1,5 пъти спрямо стойностите преди започване на лечението или изходното ниво). Независимо от това, има потвърден един докладван случай при пациент, лекуван с Odomzo 800 mg извън основното проучване.

Аменорея

В основното проучване фаза II при 2 (14,3%) от 14 жени с детероден потенциал или в детеродна възраст, със стерилитет в резултат на тубарно лигиране, настъпва аменорея докато са на лечение с Odomzo 200 mg или 800 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Оценката на безопасността при педиатричната популация се основава на данни от 16 възрастни и 60 педиатрични пациенти от Проучване CLDE225X2104 и 16 възрастни и 2 педиатрични пациенти от Проучване CLDE225C2301. Медианата на продължителност на експозицията на сонидегиб по време на Проучване X2104 е 97 дни (диапазон от 34 до 511 дни) при възрастни пациенти и 55 дни (интервал от 2 до 289 дни) за педиатрични пациенти. Медианата на продължителност на експозицията на сонидегиб по време на Проучване C2301 е 2,8 месеца (от 0,4 до 33,2 месеца) за възрастни пациенти и 3,5 месеца (от 1,3 до 5,7 месеца) за педиатрични пациенти.

Токсичността на сонидегиб, както се наблюдава в проучвания C2301 и X2104 при възрастни е в съответствие с вече известната токсичност, свързана с лечението, съобщена при възрастни пациенти с базално-клетъчен карцином. Свързаната със сонидегиб токсичност съобщавана при педиатрични пациенти е сходна с резултатите, съобщени при възрастни, с изключение на намалената честота на мускулната токсичност (например наблюдавано повишение на КФ при 16,7% от педиатричните пациенти в сравнение с 50% при възрастните в проучване X2104) и наблюдението на постнаталния ефект върху развитието, особено при продължителна експозиция (съобщаван като случаи на нарушение на епифизна пластина на фалангата, субхондрална кондензация в коляното в зоната на растеж, разстройство на растежа на дисталната бедрена кост, хондропатия и нащърбен зъб).

Преждевременна фузия на епифизите

При педиатрични пациенти, лекувани със сонидегиб по време на клинични проучвания, са съобщени три случая на нарушения на епифизната растежна пластина (един случай на нараняване на хрущяла, един случай на епифизно разстройство и един случай на фрактура на епифизата), но не може категорично да се установи причинно-следствена връзка с употребата на сонидегиб. При педиатрични пациенти с експозиция на инхибитори на пътя Hh (Hedgehog) се съобщава за преждевременна фузия на епифизите. Odomzo не трябва да се използва при педиатрични пациенти, тъй като безопасността и ефективността не са установени при тази популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В проучвания с повишаване на дозата Odomzo е прилаган при дози до 3 000 mg, приети перорално веднъж дневно. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследени за поява на нежелани реакции и да бъдат приложени съответните поддържащи мерки във всички случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XJ02

Механизъм на действие

Сонидегиб е инхибитор на сигналния път Hedgehog, с бионаличност при перорално приложение. Той се свързва със Smoothed (Smo), молекула, подобна на G-протеин-свързан рецептор, която регулира позитивно сигналния път Hedgehog (Hh) и евентуално активира и освобождава глиом-асоцииран онкоген (GLI) транскрипционни фактори, които индуцират транскрипцията на Hh прицелните гени, участващи в пролиферацията, диференциацията и преживяемостта. Аберантният Hh сигнален път е свързан с патогенезата на няколко вида рак, включително базалноклетъчен карцином (БКК). Сонидегиб, свързвайки се със Smo, инхибира сигналния път Hedgehog, което води до блокиране на сигналната трансдукция.

Фармакодинамични ефекти

Анализ на влиянието на плазмената концентрация на сонидегиб върху QTc интервала показва, че горната граница на едностранния 95% доверителен интервал за удължаване на QTc интервала е била под 5 msec при C_{max} в стационарно състояние за дневна доза 800 mg, която води до 2,3 пъти по-голяма плазмена експозиция в сравнение с препоръчителната дневна доза от 200 mg. Поради тази причина не се очаква терапевтичната доза на Odomzo да доведат до клинично значимо удължаване на QTc интервала. Освен това, плазмени концентрации на сонидегиб над тези, постигнати при терапевтичните дози, не са свързани с поява на животозастрашаващи аритмии или torsades de pointes.

Туморният отговор не зависи от дозата на Odomzo или плазмената концентрация в дозовия интервал от 200 mg до 800 mg.

Клинична ефикасност и безопасност

Фаза II рандомизирано, двойносляпо изпитване на две дози (200 mg или 800 mg веднъж дневно) Odomzo е проведено при 230 пациенти или с локално авансирал базалноклетъчен карцином (лаБКК) (n=194), или с метастазирал базалноклетъчен карцином (мБКК) (n=36). От 230 пациенти 16 имат поставена диагноза синдром на Gorlin (15 лаБКК и 1 мБКК). Възрастни пациенти (≥ 18 годишна възраст) с лаБКК или мБКК, които не са кандидати за лъчетерапия, оперативно лечение или други локални терапии, са рандомизирани да получават Odomzo с доза 200 mg или 800 mg дневно до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност.

Първична крайна точка за ефикасност на проучването е била степента на обективен отговор съгласно модифицираните Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – mRECIST) при пациентите с лаБКК и RECIST 1.1 при пациентите с мБКК, определена на базата на централна независима оценка. Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора, време за постигане на лечебен отговор на тумора и преживяемост без прогресия (PFS) съгласно mRECIST при пациентите с лаБКК и RECIST 1.1 при пациентите с мБКК, определени на базата на централна независима оценка.

При пациентите с лаБКК съставният общ отговор е оценен от Комисия за независима оценка (Independent Review Committee - IRC) въз основа на централно оценени ЯМР изследвания, дигитални клинични снимки и хистопатология съгласно mRECIST. При пациентите с лаБКК са правени множествени пънч биопсии всеки път, когато при оценката на терапевтичния отговор е имало смущаващи фактори като улцерация на лезията, киста и или белег/фиброза. ЯМР данните за лечебния отговор на тумора са оценени по RECIST 1.1. Оценката на отговора чрез

дигитални клинични снимки е извършено на базата на адаптираните критерии на Световната здравна организация (СЗО) [частичен отговор (ЧО): $\geq 50\%$ намаляване на сумата от произведенията на перпендикулярните диаметри (СПД) на лезията; пълен отговор (ПО): изчезване на всички лезии; прогресия на заболяването: $\geq 25\%$ повишаване на сумата на произведенията на перпендикулярните диаметри (СПД) на лезиите]. За съставната крайна точка „пълен отговор“, всички методи, използвани за оценка, трябва да показват липса на тумор.

От 230 рандомизирани пациенти, 79 пациенти получават Odomzo 200 mg. От тези 79 пациенти, 66 (83,5%) са пациенти с лаБКК (37 [46,8%] с агресивна хистология и 29 [36,7%] с неагресивна хистология), а 13 (16,5%) са пациенти с мБКК. Медианата на възрастта на всички пациенти, приемащи Odomzo 200 mg, е 67 години (59,5% са >65-годишна възраст), 60,8% са от мъжки пол, 89,9% са от бялата раса.

При по-голямата част от пациентите (лаБКК 74%, мБКК 92%) е проведено предшествашо лечение, включително оперативно (лаБКК 73%, мБКК 85%), лъчетерапия (лаБКК 18%, мБКК 54%) и антинеопластично лечение (лаБКК 23%, мБКК 23%).

Основните резултати за ефикасност, въз основа на централна независима оценка и оценката на местния изследовател, са представени в Таблица 4.

Таблица 4 Преглед на ефикасността въз основа на централна независима оценка и оценката на местния изследовател, базиран на FAS^a

	Odomzo 200 mg	
	Централна оценка лаБКК N=66	Местен изследовател лаБКК N=66
Степен на обективен отговор, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% CI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Най-добър общ отговор, n (%)		
Пълен отговор	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Частичен отговор	34 (51,5)	41 (62,1)
Стабилно заболяване	23 (34,8)	13 (19,7)
Прогресия на заболяването	1 (1,5)	1 (1,5)
Неизвестен	5 (7,6)	5 (7,6)
Време за постигане на лечебен отговор на тумора (месеци)		
Медиана	4,0	2,5
95% CI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Продължителност на отговора		
№ събития*	11	22
№ цензурирани	26	25
Медиана (месеци)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0, 20,2)
Вероятност за липса на събитие (%), (95% CI)		
6 месеца	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 месеца	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 месеца	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Преживяемост без прогресия		
№ събития*	16	28
№ цензурирани	50	38
Медиана (месеци)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6, 23,6)
Вероятност за преживяемост без прогресия (%), (95% CI)		
6 месеци	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 месеци	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Цялата анализирана популация включва всички рандомизирани пациенти (популация intent-to-treat).

^b Като се използва само негативната хистология за дефиниране на ПО при пациентите, които имат поне ЧО при останалите методи за изследване (ЯМР или фотография), честотата на ПО е 21,2%.

* Събитие се отнася за прогресия на заболяването или смърт поради някаква причина.

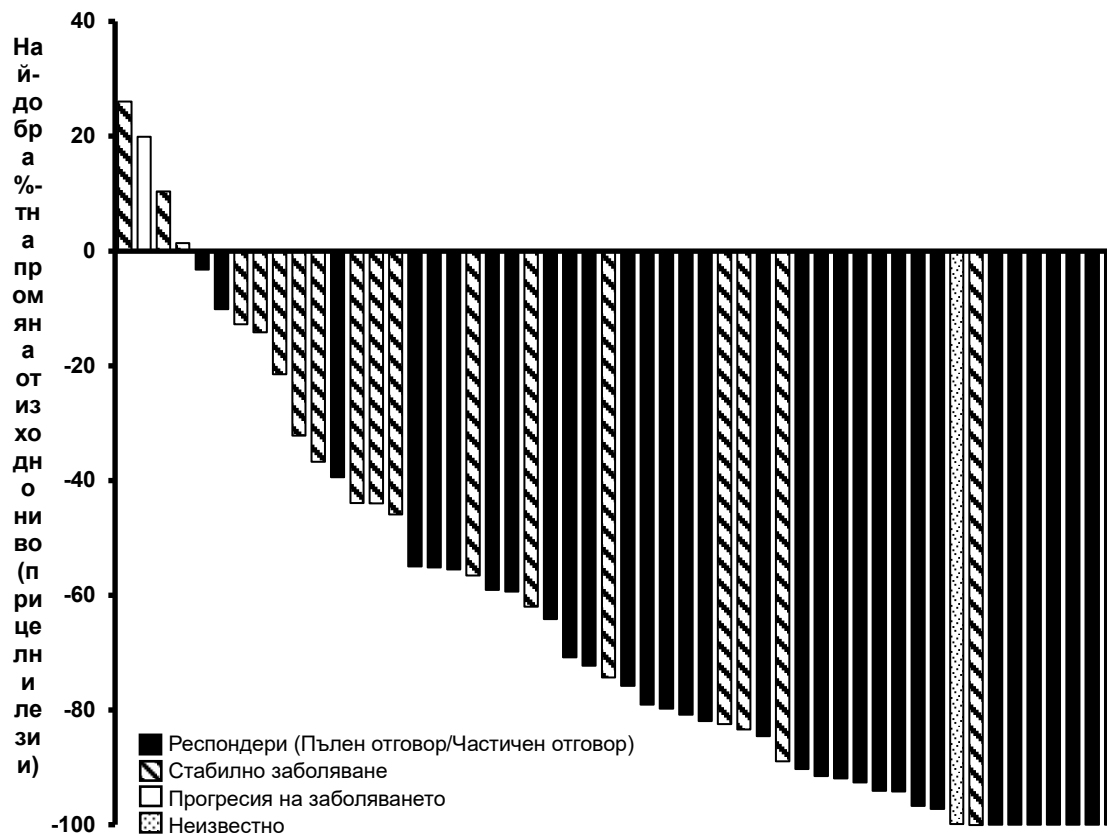
FAS: Цялата анализирана популация

CI: Доверителен интервал

NE: Не може да се оцени

Фигура 1 показва най-добрата промяна в размера на прицелната лезия при всеки пациент с лаБКК при доза 200 mg въз основа на централна независима оценка.

Фигура 1 Най-добра промяна от изходно ниво в размера на прицелната лезия при пациенти с лаБКК въз основа на централна независима оценка, базирана на FAS



Съобщените от пациентите крайни резултати са оценени като експлораторна крайна точка, като е използван въпросника за качество на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30) и неговия специален модул, свързан с карцином на главата и шията (H&N35).

При болшинството от пациентите се наблюдава липса на прогресия и/или подобрение в симптомите, свързани със заболяването, функционалния и здравния статус. Времето до настъпване на влошаване в предварително определените PRO скали (съответстващо на влошаване >10 точки без последващо подобрение) по същество отразява изчислената ПБС.

В основното проучване 29,1% от пациентите са прекъснали приема на лекарството поради нежелани реакции, които са били предимно леки или умерени по тежест (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на

резултатите от проучванията с Odomzo във всички подгрупи на педиатричната популация при базалноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Ефикасността и безопасността на сонидегиб са проучени в две клинични проучвания, включващи общо 62 педиатрични пациенти. Проучване CLDE225X2104 е фаза I / II изследване на сонидегиб при педиатрични пациенти с рецидивиращ или рефрактерен медулобластом или други тумори, потенциално зависими от сигналния път Hedgehog (Hh) и възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен медулобластом. Проучване CLDE225C2301 е фаза II, многоцентрово, отворено, еднорупово проучване на ефикасността и безопасността на пероралния прием на сонидегиб при Hh-активиран рецидивирал медулобластом. Резултатите показват липса на значима ефикасност, въпреки че обогатяващата стратегията се съсредоточава върху Hh-активирания медулобластом.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на единична доза Odomzo (100 mg до 3 000 mg) без храна при пациенти с карцином, медианата на времето за достигане на пикова концентрация (T_{max}) е 2 до 4 часа. Сонидегиб показва пропорционално на дозата повишаване на AUC и C_{max} при дози в диапазона от 100 mg до 400 mg и по-малко от пропорционално повишаване при дози над 400 mg. Няма данни за промяна в клирънса при многократно приложение въз основа на популационния фармакокинетичен анализ, а изчисленото кумулиране в стационарно състояние е 19 пъти, независимо от дозата. Стационарно състояние се постига приблизително 4 месеца след започване на лечението със сонидегиб. Средната C_{trough} в стационарно състояние при 200 mg е 830 ng/ml (диапазон 200 до 2 400 ng/ml) при пациенти с карцином. В сравнение с прием на гладно, C_{max} и AUC на Odomzo 800 mg се повишават съответно 7,8 и 7,4 пъти при прием с храна с високо съдържание на мазнини. В сравнение с прием на гладно, C_{max} и AUC на Odomzo 200 mg се повишават съответно 2,8- и 3,5 пъти при прием на дозата с лека храна. В сравнение с прием на гладно C_{max} и AUC на Odomzo 200 mg се повишават съответно 1,8- и 1,6 пъти при прием на умерено тежка храна 2 часа преди приложението. Приемът на умерено тежка храна 1 час след приложението на Odomzo 200 mg осигурява експозиция подобна на тази при прием на гладно.

Разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 351 пациенти, приемащи перорални дози Odomzo в диапазон от 100 mg до 3 000 mg, привидният обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}/F) е 9 170 litres. Нивото на сонидегиб в кожата при стационарно състояние е 6 пъти по-високо от това в плазмата.

Сонидегиб се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (човешкия серумен албумин и алфа-1 киселия гликопротеин) *in vitro* (>97%), като свързването не зависи от концентрацията в диапазона от 1 ng/ml до 2 500 ng/ml.

Въз основа на *in vitro* данни сонидегиб не е субстрат на P-gp, BCRP или протеина за множествена резистентност 2 (MRP2). Сонидегиб не инхибира апикалните ефлуксни транспортери P-gp или MRP2, чернодробните ъптейк транспортери OATP1B1 и OATP1B3, бъбречните ъптейк транспортери за органични аниони OAT1 и OAT3 или ъптейк транспортерите за органични катиони OCT1 и OCT2 при клинично значими концентрации.

Биотрансформация

Сонидегиб се метаболизира основно чрез CYP3A4. Непромененият сонидегиб представлява 36% от радиоактивното вещество в кръвообращението, а главният метаболит в кръвообращението (45% от експозицията на основното вещество), установен в плазмата, е продукт на хидролизата на сонидегиб и е фармакологично неактивен. Счита се, че всички

метаболити са 4 до 90 пъти по-малко активни от сонидегиб.

Елиминиране

Сонидегиб и неговите метаболити се елиминират предимно чрез черния дроб, като 93,4% от приложената доза се установява във фецеса, а 1,95% се установява в урината. Непромененият сонидегиб във фецеса представлява 88,7% от приложената доза и не се открива в урината. Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на сонидегиб, определен чрез популационно фармакокинетично моделиране, е приблизително 28 дни.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на сонидегиб е проучена при пациенти с лека (Child-Pugh клас А; n=8), умерена (Child-Pugh клас В; n=8) или тежка (Child Pugh клас С; n=9) степен на чернодробно увреждане и при 8 здрави участници с нормална чернодробна функция. C_{max} на сонидегиб след прилагане на единична перорална доза 800 mg е с 20%, 21% и 60% по-ниска съответно при лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, спрямо нормална чернодробна функция. AUC_{inf} на сонидегиб е съответно с 40%, 22% и 8% по-малка. AUC_{last} е с 35% по-малка при лека степен на чернодробно увреждане, с 14% по-голяма при умерена степен на чернодробно увреждане и с 23% по-малка при тежка степен на чернодробно увреждане. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане

Ефектът на бъбречното увреждане върху системната експозиция на сонидегиб не е проучен. Тъй като сонидегиб не се екскретира чрез бъбреците, не се очаква промяна в системната експозиция при пациенти с бъбречно увреждане. Популационен фармакокинетичен анализ не установява значимо влияние на бъбречната функция (креатининов клирънс >27 ml/min) върху привидния клирънс (CL/F) на сонидегиб, което предполага, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Влияние на възрастта, теглото и пола

Популационни фармакокинетични анализи показват, че няма клинично значимо влияние на възрастта (граница от 20-93 години, средно 61 години), телесното тегло (граница 42-181 kg, средно 77 kg), пола или креатининовия клирънс (граница 27,3-290 ml/min, средно 92,9 ml/min) върху системната експозиция на сонидегиб.

Влияние на етноса

C_{max} и AUC_{inf} на сонидегиб при здрави участници от японски произход са били съответно 1,56 и 1,68 пъти по-високи, отколкото тези, наблюдавани при здрави индивиди от западноевропейски произход при доза 200 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Сонидегиб е оценен при плъхове и кучета.

Обща токсичност

По-голяма част от нежеланите ефекти на сонидегиб могат да бъдат приписани на неговия фармакологичен механизъм на действие върху развитието и ефектите при плъхове и кучета са подобни. Повечето ефекти възникват при експозиции, близки до очакваната експозиция при хора. Тези ефекти, наблюдавани при клинично значими експозиции, включват затваряне на растежните плочки, ефекти върху растежа на зъбите, ефекти върху репродуктивната система при мъжки и женски животни, атрофия на космените фоликули с алоpecia, гастроинтестинална токсичност със загуба на телесно тегло и ефекти върху лимфните възли. При експозиция, превишаваща значително клиничната експозиция, допълнителен прицелен орган са бъбреците.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност и мутагенност със сонидегиб, но сонидегиб не е генотоксичен в проведени *in vitro* и *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Сонидегиб е фетотоксичен при зайци, което се вижда от случаите на аборти и/или пълна резорбция на плода, и тератогенен, което води до тежки малформации при много ниска експозиция. Тератогенните ефекти включват малформации на прешлените, дисталната част на крайниците и пръстите, тежки лицевочерепни малформации и други дефекти по срединната линия. Фетотоксичност при зайци се наблюдава при много ниска експозиция при майката. Наблюдава се също намален фертилитет при ниска експозиция при женски плъхове. При мъжки плъхове, на който е прилаган сонидегиб, експозиция, превишаваща приблизително 2 пъти клиничната експозиция, не повлиява фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Кросповидон тип А
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Полоксамер 188
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев лаурилсулфат

Състав на капсулата

Желатин
Железен оксид, червен (E172)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол (E1520)
Шеллак

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 x 1 твърда капсула в перфорирани блистери с единични дози от PCTFE/PVC/Al.

Всяка опаковка съдържа или 10 или 30 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 август 2015 г.
Дата на последно подновяване: 20 май 2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с Националния компетентен орган следното:

- Националният текст на Прякото съобщение до медицинските специалисти
- Начинът на събиране на информация за употребата на Odomzo и спазването на Програмата за превенция на бременност и нейната ефективност
- Форматът и съдържанието на материала за медицинските специалисти и пациентите

ПРУ трябва да разпространи Пряко съобщение до медицинските специалисти при пускането на продукта на пазара, което да съдържа следното:

- Основен текст, съгласуван с СНМР
- Национални специфични изисквания, съгласувани с Националния компетентен орган относно:
 - Разпространение на продукта
 - Мерки, които да осигурят извършването на всички необходими действия преди предписване и отпускане на Odomzo

ПРУ трябва да осигури всички лекари, които се очаква да предписват Odomzo, да бъдат снабдени със следното:

- Продуктова информация
- Обучителен материал за медицинския специалист
- Напомняща карта на медицинския специалист
- Обучителен материал за пациента
- Напомняща карта на пациента

Обучителният материал за медицинския специалист за Odomzo трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Кратка информация за Odomzo, неговото одобрено показание и дозировка
- Изискване да се информират пациентите за тератогенните рискове, свързани с употребата на Odomzo, и необходимостта да се избягва експозиция на фетуса
- Описание на Програмата за превенция на бременността и категоризиране на пациентите въз основа на пола и детеродния потенциал
- Информация за препоръчителните форми за контрацепция при жени и мъже
- Задължения на медицинския специалист във връзка с предписването на Odomzo
- Съвети за безопасност за жените с детероден потенциал
- Съвети за безопасност за мъжете
- Изисквания в случай на бременност
- Информация за пациентите, че не трябва да даряват кръв докато са на лечение с Odomzo и в продължение на поне 20 месеца след приема на последната доза
- Контролен списък за медицинския специалист, който гарантира че пациентите са получили необходимата консултация
- Необходимостта да се осигури попълването и подписването от всички пациенти на формуляр за потвърждаване на консултацията за Odomzo, който да бъде предоставен в обучителния материал за медицинските специалисти
- Форма за съобщаване на нежелани събития

Обучителният материал за пациента за Odomzo трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за пациентите за тератогенните рискове, свързани с употребата на Odomzo, и необходимостта да се избягва експозиция на фетуса
- Необходимостта от подходяща контрацепция и определение за подходяща контрацепция
- Национални или други приложими специални споразумения за предписване и отпускане на Odomzo
- Да не се предоставя Odomzo на други хора, както и информация за изхвърляне на неизползвания лекарствен продукт и необходимостта капсулите Odomzo да се съхраняват на място, недостъпно за деца
- Информация, че пациентът не трябва да дарява кръв по време на лечението и в продължение на поне 20 месеца след приема на последната доза
- Информация, че пациентките не трябва да кърмят по време на лечението и в продължение на 20 месеца след приема на последната доза
- Информация, че пациентът трябва да съобщи на лекуващия лекар за появата на всяко нежелано събитие
- Информация за жени с детероден потенциал
- Информация за мъже

Напомнящата карта за медицинския специалист трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за жени с детероден потенциал
- Информация за мъже
- Необходимостта да се информират пациентите да съобщават незабавно на лекуващия лекар, ако се подозира бременност при пациентите от женски пол или при партньорките на пациентите от мъжки пол
- Да се напомни на пациентите да върнат всички неизползвани капсули в края на лечението (начинът на изхвърляне ще зависи от местните изисквания)
- Да се напомни на пациентите да не даряват кръв по време на лечението и в продължение на поне 20 месеца след приема на последната доза

Напомнящата карта за пациента трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за пациентите за тератогенните рискове, свързани с приема на Odomzo, и необходимостта да се избягва експозиция на фетуса
- Да не дарява кръв по време на лечението и в продължение на поне 20 месеца след приема на последната доза
- Информация за жени с детероден потенциал
- Информация за мъже
- Да върнат неизползваните капсули в края на лечението (начинът на изхвърляне ще зависи от местните изисквания)
- Телефони за спешни случаи

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Odomzo 200 mg твърди капсули
сонидегиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 200 mg сонидегиб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули

10 x 1 твърда капсула
30 x 1 твърда капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Риск от тежки вродени дефекти
Да не се използва по време на бременност или кърмене.
Трябва да спазвате Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1030/001	10 твърди капсули
EU/1/15/1030/002	30 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Odomzo 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Odomzo 200 mg капсули
сонидегиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Odomzo 200 mg твърди капсули сонидегиб (sonidegib)

Odomzo може да предизвика тежки вродени дефекти. Може да предизвика смърт на бебето преди да бъде родено или скоро след раждането. Не бива да забременявате докато приемате това лекарство. Трябва да следвате указанията за контрацепция, съдържащи се в тази листовка.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Odomzo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Odomzo
3. Как да приемате Odomzo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Odomzo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Odomzo и за какво се използва

Какво представлява Odomzo

Odomzo съдържа активното вещество сонидегиб. Това е противораково лекарство.

За какво се използва Odomzo

Odomzo се използва за лечение на възрастни пациенти с определен вид рак на кожата, наречен базалноклетъчен карцином. Използва се когато рактът се е разпространил локално и не може да бъде лекуван оперативно или чрез лъчетерапия.

Как действа Odomzo

Нормалният растеж на клетките се контролира от различни химични сигнали. При пациентите с базалноклетъчен карцином, настъпват промени в гените, контролиращи част от този процес, известен като сигнален път „таралеж“. Това води до получаване на сигнали, които карат раковите клетки неконтролируемо да нарастват. Odomzo действа като блокира този процес, спирайки раковите клетки да нарастват и да образуват нови клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Odomzo

Прочетете специалните указания, дадени Ви от Вашият лекар, особено относно ефектите на Odomzo върху плода.

Прочетете внимателно и следвайте инструкциите в брошурата за пациента и напомнящата карта, дадени Ви от Вашият лекар.

Не приемайте Odomzo

- ако сте алергични към сонидегиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, тъй като Odomzo може да предизвика увреждане или смърт на плода (вижте раздел „Бременност“).
- ако кърмите. Тъй като не се знае, дали Odomzo може да премине в кърмата и да предизвика увреждане на Вашето бебе (вижте раздел „Кърмене“).
- ако сте в състояние да забременеете, но не можете или не желаете да следвате необходимите мерки за предпазване от бременност, описани в Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo.

Не приемайте Odomzo, ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Odomzo.

Допълнителна информация относно точките по-горе може да бъде намерена в точки „Бременност“, „Кърмене“, „Фертилитет“ и „Контрацепция при жени и мъже“.

Предупреждения и предпазни мерки

- Odomzo може да предизвика мускулни проблеми. Трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемете Odomzo, ако имате анамнеза за мускулни крампи или слабост или, ако приемате други лекарства. Някои лекарства (напр. лекарства, които се използват за лечение на висок холестерол) могат да повишат риска от възникване на мускулни проблеми. Информирайте **незабавно** Вашия лекар или фармацевт, ако мускулите Ви болят или получите необясними мускулни крампи или слабост по време на лечението с Odomzo. Може да се наложи Вашият лекар да промени дозата Ви, временно или окончателно да спре лечението.
- Не трябва да дарявате кръв докато сте на лечение с Odomzo и в продължение на 20 месеца след приключване на лечението.
- Ако сте мъж, не трябва да сте донор на сперма по време на лечението и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.
- Вашият лекар ще проверява редовно Вашата кожа за поява на друг вид рак, наречен кожен сквамозноклетъчен карцином (СКК). Не е известно, дали СКК може да е свързан с лечението с Odomzo. Обикновено този вид рак възниква върху увредена от слънцето кожа, не се разпространява и може да се лекува. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите някакви промени по кожата си.
- Никога не давайте това лекарство на някой друг. Трябва да върнете неизползваните капсули в края на лечението. Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно това, къде да върнете капсулите.

Кръвни изследвания по време на лечението с Odomzo

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди започване на лечението, а вероятно и по време на лечението. Тези изследвания ще проверят състоянието на Вашите мускули чрез определяне в кръвта на нивата на ензим, наречен креатин фосфокиназа.

Деца и юноши (на възраст под 18 години)

Odomzo не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години. Наблюдавани са проблеми с растежа на зъбите и костите при приложение на това лекарство. Odomzo може да причини спиране на растежа на костите при деца и юноши. Това може да се случи и след прекратяване на лечението.

Други лекарства и Odomzo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Включително лекарства, които се получават без рецепта и билки. Причината за това е, че Odomzo може да повлияе начина на действие на някои лекарства. Някои лекарства от своя страна могат да повлияят начина на действие на Odomzo или да повишат възможността за възникване на нежелани реакции.

Особено важно е да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните

лекарства:

- лекарства, като статини и производни на фибриновата киселина, които се използват за лечение на висок холестерол и триглицериди;
- витамин В3, познат също като ниацин;
- лекарства, като метотрексат, митоксантрон, иринотекан или топотекан, които се използват за лечение на определени видове рак или други заболявания, като тежки ставни заболявания (ревматоиден артрит) и псориазис;
- лекарства, като телитромицин, рифампицин или рифабутин, които се използват за лечение на бактериални инфекции;
- лекарства, като кетоконазол (без шампоаните и кремове), итраконазол, позаконазол или вориконазол, които се използват за лечение на гъбични инфекции;
- лекарства, като хлорохин и хидроксихлорохин, които се използват за лечение на паразитни инфекции, както и други заболявания като ревматоиден артрит и лупус еритематодес;
- лекарства, като ритонавир, саквинавир или зидовудин, които се използват за лечение на СПИН или ХИВ;
- лекарства, като карбамазепин, фенитоин или фенобарбитал, които се използват за лечение на остри епилептични пристъпи;
- лекарство, наречено нефазодон, което се използва за лечение на депресия;
- лекарство, наречено пенициламин, което се използва за лечение на ревматоиден артрит;
- билкови продукти, наречена жълт кантарион (позната също като *Hypericum perforatum*, която се използва за лечение на депресия).

Ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Odomzo.

Тези лекарства трябва да се прилагат с повишено внимание или може да се наложи да ги избягвате по време на лечението с Odomzo. Ако приемате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише алтернативно лекарство.

По време на лечението с Odomzo, трябва също така да информирате Вашия лекар или фармацевт, ако Ви предпишат друго лекарство, което не сте приемали преди това.

Бременност

Не приемайте Odomzo, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност по време на лечението или в продължение на 20 месеца след приключване на лечението. Трябва да спрете приема на Odomzo и да говорите незабавно с Вашия лекар, ако забременеете или подозирате, че може да сте бременна. Odomzo може да причини тежки вродени дефекти или да доведе до смърт на плода. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Odomzo по време на бременност. Специалните указания (Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo), дадени Ви от Вашия лекар, съдържат информация, особено относно ефектите на Odomzo върху плода.

Кърмене

Не кърмете по време на лечението или в продължение на 20 месеца след приключване на лечението. Не е известно, дали Odomzo може да премине в кърмата и да увреди Вашето бебе.

Фертилитет

Odomzo може да повлияе фертилитета при мъже и жени. Говорете с Вашия лекар, ако планирате да имате деца в бъдеще.

Контрацепция при жени и мъже

Жени

Преди да започнете лечение с Odomzo, попитайте Вашия лекар, дали може да забременеете, дори ако вече нямате цикъл (менопауза). Важно е да се консултирате с Вашия лекар, дали съществува риск да забременеете.

Ако можете да забременеете:

- трябва да вземете предпазни мерки да не забременявате докато приемате Odomzo,
- трябва да използвате 2 метода за контрацепция, един високоефективен метод и един бариерен метод (вижте примерите по-долу) докато приемате Odomzo,
- трябва да продължите да прилагате тази контрацепция в продължение на 20 месеца, след като сте спрели приема на Odomzo, тъй като следи от лекарството се задържат в организма за дълго време.

Вашият лекар ще обсъди с Вас най-подходящия за Вас метод за контрацепция.

Трябва да използвате един високоефективен метод като:

- вътрематочно изделие (“спирала” или ВМИ);
- оперативна стерилизация.

Трябва да използвате също така един бариерен метод като:

- презерватив (по възможност със спермицид);
- диафрагма (по възможност със спермицид).

Вашият лекар ще Ви направи тест за бременност:

- поне 7 дни преди започване на лечението – за да е сигурен, че вече не сте бременна;
- всеки месец по време на лечението.

По време на лечението и в продължение на 20 месеца след приключване на лечението, информирайте незабавно Вашия лекар, ако:

- мислите, че контрацепцията, която ползвате не действа поради някаква причина;
- цикълът Ви спре;
- спрете да използвате контрацепция;
- необходимо е да смените метода за контрацепция.

Мъже

Докато приемате Odomzo винаги използвайте презерватив (по възможност със спермицид), когато имате полов контакт с Вашата партньорка, дори, ако Ви е била направена вазектомия. Трябва да продължите да го правите и в продължение на 6 месеца, след като сте приключили лечението.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако партньорката Ви забременее, докато приемате Odomzo или в рамките на 6 месеца след спиране на Вашето лечение.

Не трябва да ставате донор на сперма по време на лечението и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Odomzo да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Odomzo съдържа лактоза

Odomzo съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате Odomzo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Прием на лекарството

Препоръчителната доза е 200 mg (1 капсула) дневно.

- Не приемайте храна 2 часа преди приема на Odomzo и 1 час след това.
- Приемайте капсулата по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да запомните, кога да вземете Вашето лекарство.
- Глътнете капсулата цяла. Не отваряйте, не дъвчете и не чупете капсулата. Трябва да се избягва контакт със съдържанието на капсулите, тъй като това може да има вредни ефекти.

Не променяйте Вашата доза без да сте говорили с Вашия лекар. Не превишавайте препоръчителната доза, предписана Ви от Вашия лекар. Ако повърнете, след като сте приели капсулата, не приемайте повече капсули до следващия редовен прием.

Колко дълго да приемате Odomzo

Продължете да приемате Odomzo толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви каже. Ако имате въпроси относно това, колко дълго да приемате Odomzo, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Odomzo

Ако сте приели повече Odomzo, отколкото трябва или ако някой друг случайно е приел Вашето лекарство, говорете с лекар или отидете в болница незабавно. Вземете лекарството, неговата опаковка и листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Odomzo

Ако сте пропуснали да приемете Odomzo, вземете го веднага щом се сетите. Ако са минали повече от шест часа от приема на последната доза, не вземайте пропуснатата доза, а вземете следващата доза според предписанието. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Odomzo

Не спирайте приема на Odomzo без преди това да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Odomzo може да предизвика тежки вродени дефекти. Не трябва да забременявате докато приемате това лекарство (вижте точки „Бременност“, „Кърмене“, „Фертилитет“ и „Контрацепция при жени и мъже“ в точка 2 за повече информация).

Спрете приема на Odomzo и информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някой от изброените симптоми, тъй като те може да са признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата, с червен обрив или надигнати пъпки.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Информирайте незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някой от следните симптоми:

- силни мускулни крампи, мускулна болка или слабост. Те може да са признаци на проблем, наречен рабдомиолиза, който представлява разпад на мускулната тъкан.
- тъмна урина, намалено отделяне на урина или неотделяне урина. Това може да са

признаци на разпад на мускулни влакна, което е увреждащо за бъбреците.

Други възможни нежелани реакции

Ако някоя от тези нежелани реакции стане сериозна, информирайте Вашия лекар или фармацевт.

Много често: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- мускулни крампи, мускулна болка, болка в костите, лигаментите и сухожилията
- липса на менструален цикъл
- диария или парене зад гръдната кост
- намален апетит
- главоболие
- нарушен вкус или странен вкус в устата
- болка в корема
- гадене
- повръщане
- сърбеж
- косопад
- умора
- болка
- спадане на телото.

Често: може да засегнат до 1 на 10 души

- стомашен дискомфорт или нарушено храносмилане
- запек
- обрив
- нарушаване на растежа на косата
- жажда, намалено отделяне на урина, загуба на телото, суха зачервена кожа, раздразнение (вероятни симптоми на ниско ниво на течностите в тялото, известно като дехидратация).

По време на лечението с Odomzo е възможно да имате **отклонения в резултатите на някои кръвни изследвания**. Те могат да предупредят Вашия лекар за възможни промени във функциите на Вашия организъм, като например:

- високи нива на следните ензими: креатин фосфокиназа (мускулна функция), липаза и/или амилаза (панкреасна функция), аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST) (чернодробна функция)
- високи нива на креатинина (бъбречна функция)
- високи нива на кръвна захар (познато като хипергликемия)
- ниски нива на хемоглобина (необходим за транспортиране на кислорода в кръвта)
- понижен брой на белите кръвни клетки.

Съобщаване на нежелани реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Odomzo

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:/ EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден

от посочения месец.

- Да не се съхранява над 30°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Odomzo

- Активно вещество: сонидегиб (като фосфат). Всяка капсула съдържа 200 mg сонидегиб.
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: кросповидон тип А, лактоза монохидрат (вижте точка 2, „Odomzo съдържа лактоза“), магнезиев стеарат, полоксамер 188, колоиден безводен силициев диоксид, натриев лаурилсулфат.
 - Състав на капсулата: желатин, червен железен оксид, (E172), титанов диоксид (E171).
 - Печатно мастило: черен железен оксид, (E172), пропиленгликол (E1520), шеллак.

Как изглежда Odomzo и какво съдържа опаковката

Odomzo 200 mg капсули са розови и непрозрачни. Имат отпечатан надпис “SONIDEGIB 200MG” и “NVR”.

Odomzo се предоставя в перфорирани блистери с единични дози, съдържащи 10 x 1 капсула. Предлага се в опаковки от 10 и 30 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Като част от Програмата за превенция на бременност при лечение с Odomzo всички пациенти ще получават:

- Брошура за пациента
- Напомняща карта на пациента

Моля, направете справка с тези документи за повече информация.