

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Odomzo 200 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje sonidegibum 200 mg (jako sonidegibi phosphas).

### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 38,6 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Neprůhledná růžová tvrdá tobolka, která obsahuje bílý až téměř bílý prášek s granulemi, s „NVR“ vytištěným černým inkoustem na víčku a „SONIDEGIB 200MG“ vytištěným černým inkoustem na těle tobolky.

Velikost tobolky je „Velikost #00“ (rozměry 23,3 x 8,53 mm).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Odomzo je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem (BCC), který nelze léčit chirurgicky nebo radioterapií.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Odomzo má být předepsán specializovaným lékařem nebo pod dohledem specializovaného lékaře, který má zkušenosti s léčbou dané indikace.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 200 mg sonidegibu perorálně.

Léčba má probíhat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se neprojeví nepřijatelná toxicita.

#### Změna dávkování při zvýšené hladině kreatinfosfokinázy (CK) a při nežádoucích účincích týkajících se svalů

Pokud se objeví zvýšená hladina kreatinfosfokinázy nebo nežádoucí účinky týkající se svalů, může být potřeba přechodně přerušit dávkování a/nebo snížit dávky přípravku Odomzo.

Tabulka 1 shrnuje doporučení pro přerušeni a/nebo snížení dávky přípravku Odomzo při léčbě symptomatického zvýšení hladiny CK a nežádoucích účinků týkajících se svalů (jako jsou myalgie, myopatie a/nebo spasmus).

**Tabulka 1 Doporučené změny dávkování a postup při symptomatickém zvýšení hladiny CK a při nežádoucích účincích týkajících se svalů.**

Závažnost zvýšení hladiny CK	Změny dávkování* a doporučení
<p>Stupeň 1 [CK zvýšení &gt;ULN – 2,5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokračovat v léčbě se stejnou dávkou a sledovat hladiny CK týdně až do dosažení výchozí hladiny, a poté je sledovat měsíčně. Sledovat změny svalových symptomů až do dosažení výchozího stavu.</li> <li>• Pravidelně kontrolovat renální funkce (sérový kreatinin) a zajistit, že pacient je adekvátně hydratován.</li> </ul>
<p>Stupeň 2 <b>bez</b> renálního poškození (sérový kreatinin ≤ ULN) [CK zvýšení &gt;2,5 x ULN – 5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přerušit léčbu a sledovat hladiny CK týdně až do dosažení výchozí hladiny.</li> <li>• Sledovat změny svalových symptomů až do dosažení výchozího stavu. Po dosažení výchozího stavu/hladiny pokračovat v léčbě se stejnou dávkou, a poté měřit CK měsíčně.</li> <li>• Pravidelně kontrolovat renální funkce (sérový kreatinin) a zajistit, že pacient je adekvátně hydratován.</li> <li>• Pokud se symptomy vyskytnou znovu, přerušit léčbu až do dosažení výchozího stavu/hladiny. Znovu zahájit léčbu sonidegibem v dávce 200 mg obden a dodržovat stejná monitorovací doporučení. Pokud symptomy přetrvávají i přes dávkování obden, je nutné zvážit přerušeni léčby.</li> </ul>
<p>Stupeň 3 nebo 4 <b>bez</b> renálního poškození (sérový kreatinin ≤ ULN) [stupeň 3 (CK zvýšení &gt;5 x ULN – 10 x ULN)] [stupeň 4 (CK zvýšení &gt;10 x ULN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Přerušit léčbu a sledovat hladiny CK týdně až do dosažení výchozí hladiny. Sledovat změny svalových symptomů až do dosažení výchozího stavu.</li> <li>• Pravidelně kontrolovat renální funkce (sérový kreatinin) a zajistit, že pacient je adekvátně hydratován.</li> <li>• Pokud <b>není</b> renální funkce poškozena a CK dosáhne výchozí hladiny, je možné zvážit obnovení léčby s dávkou 200 mg obden. Po obnovení podávání sonidegibu mají být hladiny CK měřeny po dobu dvou měsíců každý týden, a poté jednou měsíčně.</li> </ul>

<p>Stupeň 2, 3 nebo 4 s renálním poškozením (sérový kreatinin &gt; ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokud je renální funkce <b>poškozena</b>, je potřeba přerušit léčbu a zajistit, že pacient je adekvátně hydratován a posoudit jiné možné příčiny renálního poškození.</li> <li>• Sledovat hladiny CK a sérového kreatininu týdně až do dosažení výchozí hladiny. Sledovat změny svalových symptomů až do dosažení výchozího stavu.</li> <li>• Pokud se hladina CK a sérového kreatininu vrátí na výchozí hladinu, je možné zvážit obnovení léčby s dávkou 200 mg obden a měřit hladiny CK po dobu dvou měsíců každý týden, a poté jednou měsíčně; jinak je třeba léčbu trvale ukončit.</li> </ul>
---	--

\* Výše uvedená doporučení pro změnu dávkování jsou založena na „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03“, vyvinutá Národním ústavem pro rakovinu USA (the National Cancer Institute). CTCAE je standardizovaná klasifikace nežádoucích účinků, používaná v posuzování léčivých přípravků k léčbě rakoviny.

ULN: horní hranice normy

#### Jiné úpravy dávky

Postup při zvládnutí závažných nebo nepřijatelných nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušování léčby (s dalším snížením nebo bez dalšího snížení dávky) nebo ukončení léčby.

V případě nutného přerušování léčby a následného zmírnění nežádoucích účinků ≤ stupeň 1, zvažte obnovení podávání přípravku Odomzo ve stejné dávce jako před přerušováním léčby.

V případě nutného snížení dávky má být dávkování sníženo na 200 mg obden. Pokud se i po snížení dávky vyskytne stejný nežádoucí účinek a nedojde k jeho zlepšení, je nutné zvážit ukončení léčby přípravkem Odomzo.

Vzhledem k dlouhému poločasu sonidegibu se očekává objevení úplného účinku přerušování dávky nebo úpravy dávky sonidegibu u několika nežádoucích účinků obecně po několika týdnech (viz bod 5.2.).

#### Délka léčby

V klinických studiích pokračovala léčba přípravkem Odomzo až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Přerušování léčby na dobu až 3 týdnů bylo povoleno vzhledem k individuální snášenlivosti.

Prospěch z pokračování léčby má být pravidelně hodnocen spolu s optimálním trváním léčby, které se mění u každého jednotlivého pacienta.

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Sonidegib nebyl hodnocen v samostatné farmakokinetické studii u pacientů s renálním poškozením. Z dostupných údajů vyplývá, že eliminace sonidegibu ledvinami je zanedbatelná. Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že lehké nebo středně těžké renální poškození nemělo významný vliv na zdánlivou clearance (CL/F) sonidegibu, což naznačuje, že úprava dávkování u pacientů s renálním poškozením není nutná (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti.

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Starší pacienti (≥65 let)*

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů ve věku 65 let a starších nenaznačují, že je u nich nutná

úpravy dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Odomzo u dětí a dospívajících do 18 let s bazocelulárním karcinomem nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Odomzo se podává perorálně. Tobolky se musí polykat celé. Nesmí se kousat nebo drtit. Tobolky se nesmí otevírat kvůli riziku teratogenity (viz bod 5.3).

Přípravek Odomzo se musí užít nejméně dvě hodiny po jídle a nejméně jednu hodinu před následujícím jídlem, aby se zabránilo zvýšenému riziku nežádoucích účinků způsobených vyšší expozicí sonidegibu při užívání s jídlem (viz bod 5.2). Pokud dojde během podávání ke zvracení, není povoleno opětovné podání dávky před další plánovanou dávkou.

Pokud se dávka vynechá, musí se užít hned, jak se to zjistí. Pokud však uběhlo víc než šest hodin od plánovaného podání dávky, dávka se neužije a je podána až následující plánovaná dávka.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Těhotenství a kojení (viz body 4.4 a 4.6).

Ženy ve fertilním věku, které nesplňují požadavky Programu prevence početí pro pacienty/pacientky, užívající přípravek Odomzo (viz body 4.4 a 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Nežádoucí účinky týkající se svalů

V pivotní studii II. fáze byly pozorovány svalové spasmy, myalgie, myopatie a případy zvýšení hladiny CK. U většiny pacientů léčených přípravkem Odomzo 200 mg denně, kteří měli zvýšenou hladinu CK stupně 2 nebo vyšší, se objevily svalové symptomy dříve, než zvýšení hladiny CK. U většiny pacientů byly svalové symptomy a zvýšená hladina CK vyřešeny vhodnou léčbou.

Všichni pacienti, kteří začínají terapii přípravkem Odomzo, musí být informováni o rizicích nežádoucích účinků týkajících se svalů, včetně možnosti rabdomyolýzy. Pacienti musí být poučeni, že mají ihned hlásit každou nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost, která se objeví během terapie přípravkem Odomzo nebo pokud symptomy přetrvávají i po přerušení léčby.

Hladiny CK se mají kontrolovat před začátkem léčby a pokud je klinicky indikováno, tak i potom, například v případě výskytu symptomů týkajících se svalů. Pokud je zaznamenána klinicky zvýšená hladina CK, je třeba zkontrolovat renální funkce (viz bod 4.2).

Při změně dávkování nebo přerušení je třeba dodržovat doporučení (viz bod 4.2). Postup při vysokém stupni zvýšení hladiny CK, kdy se používá podpurná terapie včetně dostatečné hydratace, má být zvážen podle místních standardů lékařské praxe a léčebných doporučení.

U pacientů mají být důkladně monitorovány symptomy týkající se svalů, pokud je přípravek Odomzo podáván v kombinaci s určitými léčivými přípravky, které mohou zvýšit potenciální riziko vzniku svalové toxicity (např. inhibitory CYP3A4, chlorochin, hydroxychlorochin, deriváty kyseliny fibrové (fibráty), penicilamin, zidovudin, niacin a inhibitory HMG-CoA reduktázy) (viz bod 4.5).

Pacienti s neuromuskulárními poruchami (např. zánětlivé myopatie, svalová dystrofie, amyotrofická laterální skleróza, spinální muskulární atrofie) musí být důkladně monitorováni kvůli zvýšenému

riziku svalové toxicity.

### Embryofetální úmrtí nebo závažné vrozené vady

Přípravek Odomzo může způsobit embryofetální úmrtí nebo závažné vrozené vady při podávání v těhotenství. Na základě mechanismu účinku, ve studiích na zvířatech, sonidegib vykazuje teratogenní a fetotoxický účinek. Ženy, které užívají přípravek Odomzo, nesmí být těhotné nebo otěhotnět v průběhu léčby a 20 měsíců po ukončení léčby.

### Kritéria definující ženy ve fertilním věku

V „Programu prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo“ je žena ve fertilním věku definována jako pohlavně zralá žena, která

- menstruovala během předchozích 12 po sobě následujících měsíců,
- nepodstoupila hysterektomii nebo bilaterální ooforektomii, nebo která neměla lékařsky potvrzené předčasné ovariální selhání,
- nemá XY genotyp, Turnerův syndrom nebo děložní agenezi,
- má amenoreu po terapii rakoviny, včetně léčby přípravkem Odomzo.

### Doporučení

#### Pro ženy ve fertilním věku

Přípravek Odomzo je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nesplňují podmínky Programu prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo. Žena ve fertilním věku musí porozumět, že:

- Užíváním přípravku Odomzo vystavuje nenarozené dítě riziku teratogenity.
- Nesmí užívat přípravek Odomzo v těhotenství nebo pokud plánuje otěhotnět.
- Musí mít negativní těhotenský test provedený zdravotnickým pracovníkem v období 7 dnů před začátkem léčby přípravkem Odomzo.
- Během léčby musí mít negativní těhotenský test, který se provádí měsíčně, i kdyby měla amenoreu.
- Nesmí otěhotnět během léčby přípravkem Odomzo a 20 měsíců po poslední dávce.
- Musí dodržovat spolehlivá antikoncepční opatření.
- Musí používat dvě metody doporučené antikoncepce (viz bod „Antikoncepce“ uvedený níže a bod 4.6) během léčby přípravkem Odomzo, pokud nepotvrdí, že nemá pohlavní styk (abstinence).
- Musí oznámit svému poskytovateli zdravotní péče, pokud se objeví během léčby a během 20 měsíců po poslední dávce kterýkoli z následujících případů:
  - otěhotní nebo se z jakékoli příčiny domnívá, že může být těhotná,
  - vynechání očekávané menstruace,
  - přestane užívat antikoncepci (pokud nepotvrdí, že nemá pohlavní styk (abstinuje), potřebuje změnit antikoncepci.
- Nesmí kojit během užívání přípravku Odomzo a 20 měsíců po poslední dávce.

#### Pro muže

Sonidegib může prostoupit do spermatu. Aby se předešlo případné fetální expozici během těhotenství, pacient musí porozumět, že:

- Užíváním přípravku Odomzo vystavuje nenarozené dítě riziku teratogenity, pokud provádí nechráněné sexuální aktivity s těhotnou ženou.
- Musí vždy použít doporučenou antikoncepci (viz bod „Antikoncepce“ uvedený níže a bod 4.6).
- Oznámí svému poskytovateli zdravotní péče, pokud jeho partnerka otěhotní během jeho užívání přípravku Odomzo nebo během 6 měsíců po poslední dávce.

#### Pro zdravotnické pracovníky

Zdravotníci pracovníci musí poučit pacienty, aby porozuměli a potvrdili všechny podmínky Programu prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo.

## Antikoncepce

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během užívání přípravku Odomzo a po dobu 20 měsíců po ukončení léčby používat dvě metody doporučené antikoncepce, včetně jedné vysoce spolehlivé metody a bariérové metody (viz bod 4.6).

### Muži

Pacienti - muži, včetně těch, kteří podstoupili vasektomii, musí vždy používat kondom (se spermicidem, pokud je dostupný) během pohlavního styku s partnerkou, a to během užívání přípravku Odomzo a 6 měsíců po skončení terapie (viz body 4.6 a 5.3).

## Těhotenský test

U žen ve fertilním věku musí být zdravotnickým pracovníkem proveden těhotenský test v průběhu 7 dnů před začátkem léčby přípravkem Odomzo a jednou měsíčně během léčby. Těhotenské testy musí mít minimální senzitivitu 25mIU/ml podle místní dostupnosti. V případě, že je pacientka těhotná, léčba nesmí být zahájena. Pokud otěhotní během léčby, podávání přípravku Odomzo musí být okamžitě ukončeno (viz bod 5.3). U pacientek, u kterých se vyskytne amenorea během terapie přípravkem Odomzo, se musí v průběhu léčby pokračovat v provádění těhotenského testu jednou měsíčně.

## Omezení při předepisování a výdeji ženám ve fertilním věku

Přípravek Odomzo musí být předepsán a vydán do 7 dnů od provedení negativního těhotenského testu. Předepisuje se dávka na 30 dnů léčby, pokračování v léčbě vyžaduje novou preskripci.

## Edukační materiál

Aby se zdůraznila potenciální rizika spojená s užíváním přípravku Odomzo, bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat zdravotnickým pracovníkům a pacientům edukační materiály (Program prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo), jak se vyhnout embryonální a fetální expozici přípravkem Odomzo.

## Dárcovství krve

Pacienti mají být poučeni, že během užívání přípravku Odomzo a nejméně 20 měsíců po skončení léčby nesmí darovat krev.

## Dárcovství spermatu

Pacienti - muži nesmí darovat sperma během léčby přípravkem Odomzo a nejméně 6 měsíců po skončení léčby.

### Předčasná fúze epifýz

Byla hlášena předčasná fúze epifýz u pediatrických pacientů vystavených inhibitorům signální hedgehog dráhy. V některých případech fúze postupovala po vysazení přípravku (viz bod 4.8).

## Interakce

Je třeba se vyvarovat současnému podávání se silnými CYP induktory (např. rifampicin, karbamazepin nebo fenytoin), protože nelze vyloučit riziko snížení plazmatických koncentrací a snížení účinnosti sonidegibu (viz také bod 4.5).

## Kožní spinocelulární karcinom (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC)

Pacienti s pokročilým BCC mají zvýšené riziko vzniku cuSCC. Případy vzniku cuSCC byly zaznamenány u pacientů s pokročilým BCC léčených přípravkem Odomzo. Nebylo stanoveno, jestli je výskyt cuSCC spojen s podáváním přípravku Odomzo. Z tohoto důvodu mají být všichni pacienti rutinně monitorováni v průběhu užívání přípravku Odomzo a cuSCC má být léčen podle standardů péče.

### Dodatečná opatření

Pacienti musí být poučeni, že nesmí nikdy dát tento léčivý přípravek jiné osobě. Veškeré tobolky, nevypotřebované na konci léčby, musí pacient zlikvidovat v souladu s místními požadavky (např. vrátit do lékárny nebo lékaři).

### Pomocné látky

Tobolky přípravku Odomzo obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Sonidegib je primárně metabolizován CYP3A4 a souběžné užívání silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 může významně zvýšit nebo snížit koncentrace sonidegibu.

### Látky, které mohou zvýšit plasmatickou koncentraci sonidegibu

Podávání 800 mg sonidegibu v jedné dávce s ketokonazolem (200 mg dvakrát denně po dobu 14 dní), který je silným inhibitorem CYP3A, zdravým subjektům, vyústilo v 2,25násobné a 1,49násobné zvýšení AUC, resp.  $C_{max}$  sonidegibu, v porovnání s podáním sonidegibu samostatně. Podle simulace povede delší souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. déle než 14 dní) k několikanásobné změně v expozici sonidegibu. Pokud je nutné souběžné podání silného CYP3A inhibitoru, je nutné snížit dávku sonidegibu na 200 mg obden. Silné CYP3A inhibitory zahrnují (ale nejen) ritonavir, sachinavir, telithromycin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a nefazodon. Pacienti musí být pečlivě monitorováni z hlediska nežádoucích účinků, pokud je jedna z těchto látek podávána spolu se sonidegibem.

### Látky, které mohou snížit plasmatickou koncentraci sonidegibu

Podávání 800 mg sonidegibu v jedné dávce s rifampicinem (600 mg denně po dobu 14 dní), který je silným induktorem CYP3A, zdravým subjektům, vyústilo v 72% a 54% snížení AUC, resp.  $C_{max}$  sonidegibu, v porovnání s podáním sonidegibu samostatně. Souběžné podávání sonidegibu se silnými induktory CYP3A snižuje plasmatickou koncentraci sonidegibu. Souběžně nemají být podávány silné CYP3A induktory; včetně (ale nejen) karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampicinu a třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Pokud je nutné souběžně se sonidegibem podat silný induktor CYP3A4, je třeba zvážit zvýšení denní dávky sonidegibu na 400-800 mg. Na základě farmakokinetických dat se předpokládá se, že tato dávka sonidegibu upravuje AUC na běžnou hladinu pozorovanou bez podávání induktorů, pokud souběžné podávání s induktorem netrvá déle než 14 dní. Delší souběžné podávání s induktorem se nedoporučuje, protože se sníží expozice sonidegibu, což může ohrozit jeho účinnost. Po ukončení podávání silného induktoru se dávka sonidegibu sníží na původní.

Výsledky klinické studie u zdravých jedinců ukázaly změnu expozice sonidegibu (32% a 38% snížení AUC a  $C_{max}$ ) po souběžném podání jednotlivé dávky 200 mg přípravku Odomzo se 40 mg esomeprazolu (inhibitor protonové pumpy) denně po dobu 6 dní. Nepředpokládá se, že tato interakce je klinicky významná.



## Účinky sonidegibu na jiné léčivé přípravky

Sonidegib je kompetitivní inhibitor CYP2B6 a CYP2C9 *in vitro*. Výsledky studie lékových interakcí u pacientů s rakovinou ovšem ukazují, že systémová expozice bupropionu (CYP2B6 substrát) a warfarinu (CYP2C9 substrát) se nemění při současném podávání se sonidegibem. Sonidegib je také inhibitorem proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP) (IC50 ~1,5 µM). Pacienti užívající souběžně substráty BCRP transportérů musí být pečlivě monitorováni kvůli výskytu nežádoucích účinků. Látkám, které jsou substráty BCRP s úzkým terapeutickým rozmezím (např. methotrexát, mitoxantron, irinotekan, topotekan), je lépe se vyhnout.

## Látky, které mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků týkajících se svalů

U pacientů užívajících přípravek Odomzo současně s jinými léčivými přípravky zvyšujícími riziko toxicity spojené se svaly, dochází kvůli překrytí toxicity k zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků týkajících se svalů. Pokud se objeví svalové symptomy, pacienti musí být pečlivě monitorováni a je třeba zvážit úpravu dávkování.

V pilotní studii II. fáze užívalo 12 pacientů (15,2 %), léčených přípravkem Odomzo 200 mg, současně inhibitory HMG-CoA reductázy (9 užívalo pravastatin, 3 užívali jiné inhibitory HMG-CoA reductázy kromě pravastatinu, např. rosuvastatin a simvastatin). Z těchto pacientů mělo 7 (58,3 %) svalové symptomy stupně závažnosti až 1, zatímco u 43 pacientů (64,1 %), kteří neužívali inhibitory HMG-CoA reductázy, se vyskytly symptomy stupně závažnosti až 3. U žádného z pacientů užívajících inhibitory HMG-CoA reductázy se nevyskytlo zvýšení hladiny CK stupně 3/4, oproti 6 pacientům (9,0 %), kteří neužívali inhibitory HMG-CoA reductázy.

## Interakce s jídlem

Biologická dostupnost sonidegibu je zvýšena v přítomnosti jídla (viz bod 5.2). Přípravek Odomzo se musí užívat nejméně dvě hodiny po jídle a nejméně hodinu před následujícím jídlem.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Kvůli riziku embryofetálního úmrtí nebo závažných vrozených vad způsobených sonidegibem nesmí být ženy užívající přípravek Odomzo těhotné nebo otěhotnět během léčby a po dobu 20 měsíců po jejím ukončení (viz bod 4.4).

Přípravek Odomzo je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nesplňují podmínky Programu prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo (viz bod 4.3).

### V případě otěhotnění nebo vynechání menstruace

Pokud pacientka otěhotní, vynechá jí menstruace nebo má z jakéhokoli důvodu podezření, že může být těhotná, musí to okamžitě oznámit svému ošetřujícímu lékaři.

Přetrvávající vynechání menstruace během léčby přípravkem Odomzo je nutné považovat za těhotenství až do vyšetření a potvrzení lékařem.

### Antikoncepce u mužů a žen

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí být schopny dodržovat vysoce spolehlivá antikoncepční opatření. Ženy musí používat dvě metody doporučené antikoncepce, včetně jedné vysoce spolehlivé metody a bariérové metody v průběhu terapie přípravkem Odomzo a 20 měsíců po poslední dávce. Ženy ve fertilním věku s nepravidelným menstruačním cyklem nebo bez menstruace, musí dodržovat všechna doporučení spolehlivé antikoncepce.

### Muži

Není známo, jestli se sonidegib vyskytuje ve spermatu. Muži nesmí počít dítě nebo darovat sperma během užívání přípravku Odomzo a nejméně 6 měsíců po ukončení terapie. Aby se předešlo potenciální fetální expozici během těhotenství, pacienti - muži, včetně těch, kteří podstoupili vasktomii, musí vždy používat kondom (se spermicidem, pokud je dostupný) při pohlavním styku s partnerkou během terapie přípravkem Odomzo a 6 měsíců po poslední dávce.

### Doporučené formy vysoce spolehlivých metod antikoncepce:

- Tubární sterilizace
- Vasektomie
- Nitroděložní tělísko (IUD)

### Doporučené bariérové metody:

- Jakýkoliv mužský kondom (se spermicidem, pokud je dostupný)
- Pesar (se spermicidem, pokud dostupný)

### Těhotenství

Údaje o podávání sonidegibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu a fetotoxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Odomzo je v těhotenství kontraindikován.

### Kojení

Není známo, zda se sonidegib vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům, jako jsou vážné vývojové vady u kojených novorozenců/kojenců, nesmí ženy během užívání přípravku Odomzo a 20 měsíců po ukončení léčby kojit (viz bod 5.3).

### Fertilita

Údaje ze studií na potkanech a psech naznačují, že mužská a ženská fertilita může být ireverzibilně ohrožena při užívání přípravku Odomzo (viz bod 5.3). U žen ve fertilním věku byla dodatečně v klinických studiích pozorována amenorea (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Odomzo mají být s ženami ve fertilním věku probrány možnosti zachování plodnosti.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Odomzo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Odomzo byla hodnocena v pivotní studii II. fáze u celkem 229 dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím BCC. Pacienti byli léčeni přípravkem Odomzo 200 mg denně (n=79) nebo 800 mg denně (n=150). Střední doba trvání léčby byla 11,0 měsíců u pacientů léčených přípravkem Odomzo v doporučené dávce 200 mg (rozsah od 1,3 do 41,3 měsíců). Během léčby přípravkem Odomzo 200 mg denně nebo do 30 dnů od jejího ukončení bylo u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým BCC zaznamenáno 1 úmrtí.

Nejčastějšími nežádoucími účinky vyskytujícími se u  $\geq 10$  % pacientů léčených přípravkem Odomzo 200 mg byly svalové spasmy, alopecie, porucha chuti, únava, nauzea, muskuloskeletální bolest, průjem, pokles tělesné hmotnosti, snížená chuť k jídlu, myalgie, abdominální bolest, bolest hlavy, bolest, zvracení a pruritus.

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 vyskytujícími se u  $\geq 2$  % pacientů léčených přípravkem Odomzo 200 mg byly únava, pokles tělesné hmotnosti a svalové spasmy.

Četnější výskyt nežádoucích účinků (tabulka 2) byl hlášen u pacientů užívajících přípravek Odomzo 800 mg než u pacientů užívajících přípravek Odomzo 200 mg, kromě muskuloskeletální bolesti, průjmu, abdominální bolesti, bolesti hlavy a pruritu. To samé platilo u stupně 3/4 nežádoucích účinků, kromě únavy.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u doporučené dávky z pivotní klinické studie II. fáze (tabulka 2) jsou uvedené podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) verze 18. Nežádoucí účinky jsou v rámci každé třídy orgánových systémů řazené dle četnosti, nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. V rámci řazení do skupin podle četnosti jsou nežádoucí účinky uvedené podle klesající závažnosti. Navíc je odpovídající kategorie četnosti u každého nežádoucího účinku založena na následujících kritériích (CIOMS III): velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2 Nežádoucí účinky pozorované v pivotní studii II. fáze**

<b>Třídy orgánových systémů</b> Přednostní název	<b>Četnost všech stupňů</b> 200 mg
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté
Dehydratace	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Porucha chuti	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Nauzea	Velmi časté
Průjem	Velmi časté
Abdominální bolest	Velmi časté
Zvracení	Velmi časté
Dyspepsie	Časté
Zácpa	Časté
Gastroezofageální reflux	Časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Alopecie	Velmi časté
Pruritus	Velmi časté
Vyrážka	Časté
Abnormální růst vlasů	Časté
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Svalové spasmy	Velmi časté
Muskuloskeletální bolest	Velmi časté
Myalgie	Velmi časté
Myopatie [svalová únava a svalová slabost]	Časté
<b>Reprodukční systém a choroby prsů</b>	
Amenorea*	Velmi časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Únava	Velmi časté
Bolest	Velmi časté
<b>Vyšetření</b>	
Snížení tělesné hmotnosti	Velmi časté
*Ze 79 pacientů užívajících přípravek Odomzo 200 mg bylo 5 žen ve fertilním věku. Mezi těmito ženami byla amenorea pozorována u 1 pacientky (20 %).	

## Klinicky významné laboratorní odchylky

Nejčastěji zaznamenanými laboratorními odchylkami stupně 3/4 s výskytem  $\geq 5$  % u pacientů léčených přípravkem Odomzo 200 mg byly zvýšení lipázy a zvýšení krevní CK (tabulka 3).

**Tabulka 3 Laboratorní odchylky\***

Laboratorní test	Četnost všech stupňů 200 mg
<b>Hematologické parametry</b>	
Snížený hemoglobin	Velmi časté
Snížený počet lymfocytů	Velmi časté
<b>Biochemické parametry</b>	
Zvýšený sérový kreatinin	Velmi časté
Zvýšená sérová kreatinfosfokináza (CK)	Velmi časté
Zvýšená krevní glukóza	Velmi časté
Zvýšená lipáza	Velmi časté
Zvýšená alaninaminotransamináza (ALT)	Velmi časté
Zvýšená aspartátaminotransamináza (AST)	Velmi časté
Zvýšená amyláza	Velmi časté
* Uvedeno podle nejhorší laboratorní hodnoty po léčbě bez ohledu na výchozí hodnoty, třídění podle CTCAE verze 4.03.	

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Nežádoucí účinky týkající se svalů včetně zvýšení hladiny CK

Svalová toxicita je nejvíce klinicky relevantním nežádoucím účinkem hlášeným u pacientů léčených sonidegibem a předpokládá se, že se jedná o účinek třídy inhibitorů hedgehog (Hh) signální dráhy. V pilotní studii II. fáze byly svalové spasmy nejčastějším nežádoucím účinkem týkajícím se svalů a byly zaznamenány u menšího počtu pacientů, kteří užívali přípravek Odomzo 200 mg (54 %), než u pacientů užívajících přípravek Odomzo 800 mg (69 %).

U 8 % pacientů užívajících přípravek Odomzo 200 mg bylo zaznamenáno zvýšení CK v krvi stupně 3/4. U většiny pacientů, kteří měli zvýšení CK stupně 2 nebo víc, se objevily svalové symptomy před zvýšením hladiny CK. Medián času, kdy u těchto pacientů došlo ke zvýšení laboratorních hodnot CK stupně závažnosti 2 a vyšší, byl 12,9 týdne (rozsah 2 – 39 týdnů) po zahájení terapie přípravkem Odomzo a medián času, kdy došlo k vyřešení (k normalizaci nebo k stupni 1), byl 12 dní (95 % CI 8 až 14 dní).

Jeden pacient užívající přípravek Odomzo 200 mg zaznamenal svalové symptomy a zvýšení hladiny CK nad 10x ULN a vyžadoval podání tekutin intravenózně, v porovnání s 6 pacienty užívajícími přípravek Odomzo 800 mg.

V pilotní studii II. fáze nebyly potvrzeny žádné případy nahlášené rabdomyolýzy (definované jako hladiny CK >10 násobně nad úroveň před začátkem léčby nebo nad úroveň výchozí hladiny nebo >10x ULN, pokud nebyla zaznamenána výchozí hladina plus 1,5 násobně zvýšení sérového kreatininu z hladiny před začátkem léčby nebo z výchozí hladiny). V nepilotní studii byl potvrzen jeden případ hlášený u pacienta, který užíval přípravek Odomzo 800 mg.

### Amenorea

V pilotní studii II. fáze se u 2 (14,3 %) ze 14 žen s fertlním potenciálem nebo ve fertlním věku, které byly sterilizované podvázáním vejcovodů, vyskytla amenorea během léčby přípravkem Odomzo 200 mg nebo 800 mg jednou denně.

### Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti u pediatrické populace vychází z údajů 16 dospělých a 60 pediatrických

pacientů ze studie CLDE225X2104 a 16 dospělých a 2 pediatrických pacientů ze studie CLDE225C2301. Střední délka expozice sonidegibu během studie X2104 byla 97 dnů (rozmezí 34 až 511 dnů) u dospělých pacientů a 55 dnů (rozmezí 2 až 289 dnů) u pediatrických pacientů. Střední délka expozice sonidegibu během studie C2301 byla 2,8 měsíce (rozmezí 0,4 až 33,2 měsíce) u dospělých pacientů a 3,5 měsíce (rozmezí 1,3 až 5,7 měsíce) u pediatrických pacientů.

Toxicita sonidegibu pozorovaná ve studiích C2301 a X2104 u dospělých byla v souladu s již známou toxicitou související s léčbou, která byla hlášena u dospělých pacientů s bazaliomem.

Toxicita související se sonidegibem hlášena u pediatrických pacientů vykazovala podobné výsledky jako u dospělých, s výjimkou sníženého výskytu svalové toxicity (např. zvýšená hladina CK pozorovaná u 16,7 % pediatrických pacientů v porovnání s 50 % u dospělých ve studii X2104) a pozorování vlivu na postnatální vývoj zejména při delší expozici (hlášené jako problémy s růstovými ploténkami článků prstů, subchondrální kondenzace v oblasti růstových plotének kolena, problémy fyzeálního distálního femuru, chondropatie a lámání zubů).

#### Předčasná fúze epifýz

Během klinických studií byly hlášeny tři případy (jeden případ poranění chrupavky, jeden případ epifyzárního onemocnění a jeden případ epifyzární fraktury) poruch epifyzární růstové ploténky u pediatrických pacientů léčených sonidegibem, ale kauzální souvislost se sonidegibem nelze přesvědčivě určit. Byla hlášena předčasná fúze epifýz u pediatrických pacientů vystavených inhibitorům signální dráhy Hh (hedgehog). Přípravek Odomzo se nemá používat u pediatrických pacientů, protože v této populaci nebyla stanovena jeho bezpečnost a účinnost.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

V studiích eskalace dávky byl přípravek Odomzo podáván perorálně v dávce do 3000 mg jednou denně. Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli nežádoucím účinkům a ve všech případech předávkování mají být přijata vhodná podporná opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XJ02

#### Mechanismus účinku

Sonidegib je perorálně biologicky dostupný inhibitor Hh signální dráhy. Váže se k smoothed (Smo), což je molekula podobná receptoru spřaženému s G proteinem, která pozitivně reguluje Hh dráhu a nakonec aktivuje a uvolňuje transkripční faktory GLI (glioma-associated oncogene transcription factor, GLI), které indukují transkripci Hh cílových genů zapojených do proliferace, diferenciaci a přežití. Chybná Hh signalizace je spojena s patogenezí několika typů karcinomu včetně bazocelulárního karcinomu (BCC). Sonidegib navázaný k Smo bude inhibovat Hh signalizaci a v důsledku toho blokovat signální transdukcii.

#### Farmakodynamické účinky

Analýzy QTc intervalu v souvislosti s plazmatickou koncentrací sonidegibu naznačují, že horní mez

jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti pro zvýšení QTc byla pod 5 ms v ustáleném stavu  $C_{max}$  u 800mg denní dávky, což způsobuje 2,3násobnou expozici v porovnání s doporučenou dávkou 200 mg. Z toho vyplývá, že terapeutické dávky přípravku Odomzo nezpůsobují klinicky významné prodloužení QTc intervalu. Dále se zjistilo, že plasmatické koncentrace sonidegibu nad hladiny dosažené po podání terapeutické dávky nebyly spojené se život ohrožujícími arytmiemi nebo torsades de pointes.

Odpověď tumoru byla nezávislá na dávce přípravku Odomzo nebo plasmatické koncentraci v rozsahu dávky od 200 mg do 800 mg.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie II. fáze dvou různých dávek (200 mg nebo 800 mg jednou denně) přípravku Odomzo byla provedena u 230 pacientů s lokálně pokročilým bazocelulárním karcinomem (laBCC) (n=194) nebo s metastazujícím bazocelulárním karcinomem (mBCC=36). Z 230 pacientů mělo 16 pacientů diagnózu Gorlinova syndromu (15 laBCC a 1 mBCC). Dospělí pacienti ( $\geq 18$  let) s laBCC nebo s mBCC, kteří nebyli kandidáty pro radioterapii, chirurgickou nebo jinou lokální terapii, byli randomizováni k užívání přípravku Odomzo v dávce buď 200 mg nebo 800 mg denně až do progresu nemoci nebo nepřijatelné toxicity.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie byl objektivní výskyt odpovědi podle modifikovaných Kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, mRECIST) u pacientů s laBCC a RECIST 1.1 u pacientů s mBCC stanovený podle centrálního hodnocení. Sekundární cílové parametry zahrnovaly trvání odpovědi, čas do odpovědi nádoru a přežívání bez progresu (PFS) podle mRECIST u pacientů s laBCC a RECIST 1.1 u pacientů s mBCC stanovených podle centrálního hodnocení.

Nezávislá posudková komise posoudila u pacientů s laBCC celkovou odpověď, která byla integrována z centrálně hodnocených MRI snímků, digitálních klinických fotografií a histopatologie podle mRECIST. U laBCC byly odebrány vícenásobné punkční biopsie pokaždé, kdy posouzení odpovědi nebylo jednoznačné kvůli výskytu ulcerací, cyst a/nebo jizvení/fibrózy. MRI nádorová odpověď se hodnotila podle RECIST 1.1. Odpověď podle digitálních klinických fotografií byla hodnocena podle upravených kritérií Světové zdravotnické organizace (WHO) [částečná odpověď (PR):  $\geq 50$  % pokles v souhrnu svislých parametrů (SPD) léze; kompletní odpověď (CR): zmizení všech lézí; progresu nemoci:  $\geq 25$  % zvýšení v SPD lézí]. Pro stanovení úplné odpovědi musely všechny způsoby vyhodnocení prokázat nepřítomnost tumoru.

Z 230 randomizovaných pacientů 79 užívalo přípravek Odomzo 200 mg. Z těchto 79 pacientů bylo 66 (83,5 %) laBCC pacienti (37 [46,8 %] s agresivní histologií a 29 [36,7 %] s neagresivní histologií) a 13 (16,5 %) byli mBCC pacienti. Střední věk všech pacientů užívajících přípravek Odomzo 200 mg byl 67 let (59,5 % byli ve věku  $>65$  let), 60,8 % byli muži a 89,9 % byli pacienti kavkazské rasy.

Většina pacientů (laBCC 74 %, mBCC 92 %) podstoupila předchozí terapie včetně chirurgické terapie (laBCC 73 %, mBCC 85 %), radioterapie (laBCC 18 %, mBCC 54 %) a cytostatikové terapie (laBCC 23 %, mBCC 23 %).

Klíčové výsledky účinnosti podle centrálního hodnocení a podle hodnocení zkoušejícím jsou uvedeny v tabulce 4.

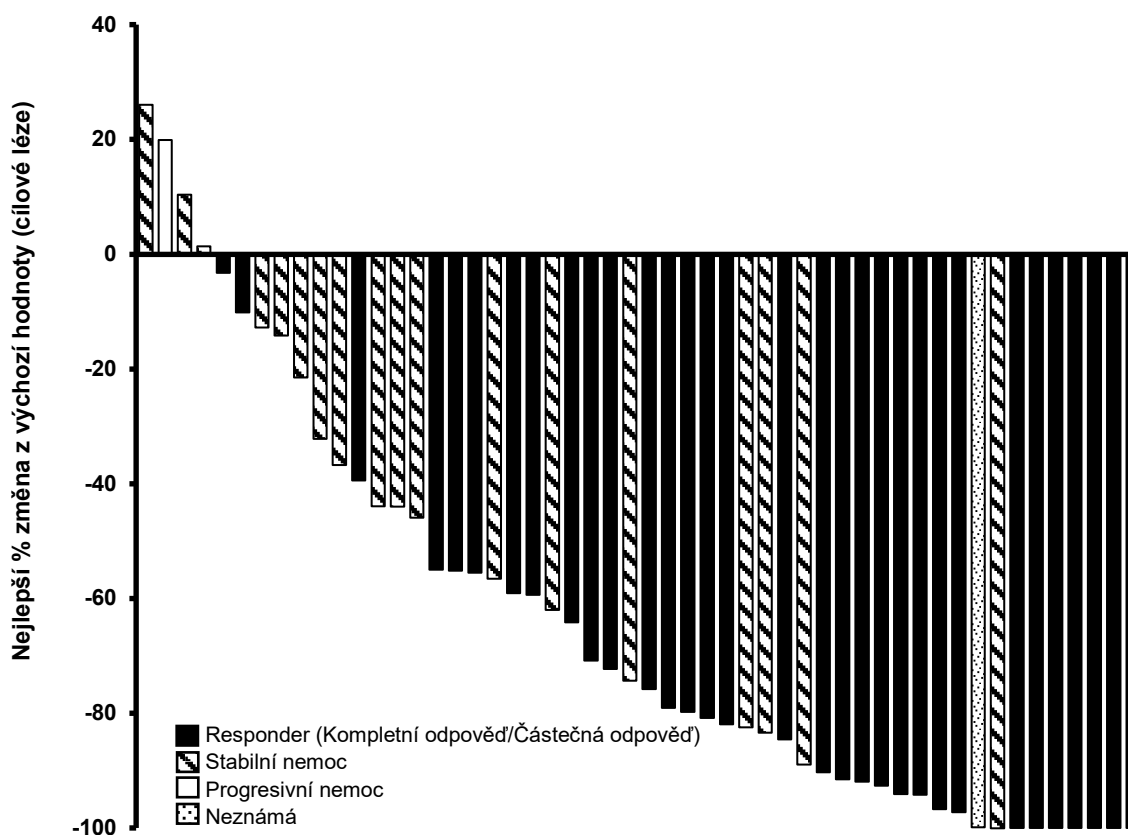
**Tabulka 4 Přehled účinnosti podle centrálního hodnocení a podle hodnocení zkoušejícím FASa**

	Odomzo 200 mg	
	Centrální laBCC n=66	Zkoušející laBCC n=66
<b>Výskyt objektivní odpovědi, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>

95% CI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
Nejlepší celková odpověď, n (%)		
Kompletní odpověď	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Částečná odpověď	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilizace nemoci	23 (34,8)	13 (19,7)
Progrese nemoci	1 (1,5)	1 (1,5)
Neznámá	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Čas do odpovědi nádoru (měsíce)</b>		
Medián	4,0	2,5
95% CI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
<b>Trvání odpovědi</b>		
Počet případů*	11	22
Počet cenzorovaných	26	25
Medián (měsíce)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0; 20,2)
Pravděpodobnost bez událostí (%), (95% CI)		
6 měsíců	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 měsíců	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 měsíců	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
<b>Přežití bez progresse</b>		
Počet případů*	16	28
Počet cenzorovaných	50	38
Medián (měsíce)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6; 23,6)
Pravděpodobnost přežívání bez progresse (%), (95% CI)		
6 měsíců	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 měsíců	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)
<sup>a</sup> Set pro plnou analýzu zahrnoval všechny randomizované pacienty (zamýšlená populace).		
<sup>b</sup> Použita jenom negativní histologie na stanovení CR u pacientů, kteří mají alespoň PR od jiných způsobů vyhodnocení (MRI nebo fotografie), vyústila do výskytu CR 21,2 %.		
*Událost odkazuje na progresi nemoci nebo úmrtí z jakékoliv příčiny.		
FAS: Set pro plnou analýzu		
CI: interval spolehlivosti		
NE: nelze odhadnout		

Obrázek 1 ukazuje nejlepší změnu velikosti cílové léze u každého pacienta s laBCC s dávkou 200 mg podle centrálního hodnocení.

**Obrázek 1 Nejlepší změna z výchozí hodnoty cílové léze u pacientů s laBCC centrálním hodnocením FAS.**



Pacienty hlášené výstupy byly hodnoceny jako výzkumný cílový parametr pomocí Dotazníku kvality života evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC QLQ-C30) a podle jeho modulu asociovaného s rakovinou krku a hlavy (H&N35).

U většiny pacientů se vyskytlo udržení a/nebo zlepšení symptomů spojených s nemocí, fungováním a zdravotním stavem. Čas do zhoršení v předem stanovených PRO-škálách (odpovídající >10bodovým zhoršením bez následného zlepšení) v podstatě odrazil odhadovaný PFS.

V pivotní studii 29,1 % pacientů přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům, které byly většinou lehké nebo středně těžké (viz bod 4.8).

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Odomzo u všech podskupin pediatrické populace s bazocelulárním karcinomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Účinnost a bezpečnost sonidegibu byla studována ve dvou klinických studiích, kterých se účastnilo celkem 62 pediatrických pacientů. Studie CLDE225X2104 byla studie sonidegibu fáze I/II u pediatrických pacientů s opakovaným nebo refrakterním meduloblastomem nebo jinými nádory potenciálně závislými na signální dráze hedgehog (Hh) a u dospělých pacientů s opakovaným nebo refrakterním meduloblastomem. Studie CLDE225C2301 byla multicentrická otevřená jednoramenná studie fáze II efektivity a bezpečnosti perorálně podávaného sonidegibu u pacientů s relapsem meduloblastomu s aktivací Hh. Výsledky ukazují nedostatek významné účinnosti navzdory strategii obohacení zaměřené na meduloblastom s aktivací Hh.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po podání jednotlivé dávky přípravku Odomzo (100 mg až 3000 mg) bez jídla u pacientů s karcinomem byl medián času k dosažení maximální koncentrace ( $T_{max}$ ) 2 až 4 hodiny. Sonidegib vykazoval v závislosti na dávce zvýšení AUC a  $C_{max}$  nad dávkový rozsah od 100 mg do 400 mg, ale méně než u dávky nad 400 mg. Změny v clearance nebyly zaznamenány u opakovaného podání podle populační farmakokinetické analýzy a odhadovaná akumulace v rovnovážném stavu byla 19násobná bez ohledu na dávku. Rovnovážený stav byl dosažen přibližně 4 měsíce po začátku užívání sonidegibu. Průměrný rovnovážný stav  $C_{trough}$  u 200 mg byl 830 ng/ml (rozsah 200 až 2400 ng/ml) u pacientů s rakovinou. Ve srovnání se stavem nalačno se  $C_{max}$  a AUC přípravku Odomzo 800 mg zvýšily 7,8 a 7,4krát při podání dávky s vysoce tučným jídlem. Ve srovnání se stavem nalačno se  $C_{max}$  a AUC přípravku Odomzo 200 mg zvýšily 2,8 a 3,5krát při podání dávky s lehkým jídlem. Pokud bylo 2 hodiny před užitím léku podáno středně tučné jídlo, zvýšily se  $C_{max}$  a AUC přípravku Odomzo 200 mg 1,8 a 1,6krát ve srovnání se stavem nalačno. Při podání středně tučného jídla 1 hodinu po užití přípravku Odomzo 200 mg byly expozice srovnatelné s podáním přípravku nalačno.

### Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 351 pacientů, kteří užívali perorálně dávky přípravku Odomzo v dávkovém rozsahu 100 mg až 3000 mg, ustálený stav zdánlivého distribučního objemu ( $V_{ss}/F$ ) byl 9 170 litrů. Hladina ustáleného stavu sonidegibu byla v kůži 6násobně vyšší než v plazmě.

Sonidegib byl vysoce vázán na lidské plasmatické proteiny (lidský sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein) *in vitro* (>97 %) a vazba nebyla závislá na koncentraci od 1 ng/ml do 2500 ng/ml.

Z *in vitro* údajů je zřejmé, že sonidegib není substrát P-gp, BCRP nebo multirezistentního proteinu 2 (MRP2). Sonidegib neinhiboval apikální efluxní transportéry, P-gp nebo MRP2, jaterní příjmové transportéry OATP1B1 nebo OATP1B3, renální transportéry OAT1 a OAT3 přijímající organické anionty nebo transportéry OCT1 a OCT2 přijímající organické kationty v klinicky významných koncentracích.

### Biotransformace

Sonidegib je primárně metabolizován přes CYP3A4. Nezměněný sonidegib představoval 36 % cirkulující radioaktivity a hlavním cirkulujícím metabolitem (45 % původní expozice) identifikovaným v plazmě je hydrolyzovaný produkt sonidegibu, který je farmakologicky inaktivní. Všechny metabolity byly považovány za 4 až 90krát méně silné než sonidegib.

### Eliminace

Sonidegib a jeho metabolity jsou primárně eliminovány jaterní cestou, přičemž 93,4 % z podané dávky se objevilo ve stolici a 1,95 % v moči. Nezměněný sonidegib ve stolici představoval 88,7 % podané dávky a nebyl detekovatelný v moči. Poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) sonidegibu odhadovaný z populačního farmakokinetického modelování byl přibližně 28 dní.

### Zvláštní populace

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Farmakokinetika sonidegibu byla sledována u pacientů s lehkou (Child-Pugh třída A; n=8), středně těžkou (Child-Pugh třída B; n=8) nebo těžkou (Child-Pugh třída C; n=9) poruchou funkce jater a u 8 zdravých jedinců s normální funkcí jater.  $C_{max}$  sonidegibu po jednotlivé perorální 800mg dávce byla o 20 % a 21 % a 60 % nižší u lehké, středně těžké a těžké poruchy funkce jaterního, v porovnání s normální jaterní funkcí.  $AUC_{inf}$  sonidegibu byla o 40 %, 22 % a 8 % nižší, v uvedeném pořadí.  $AUC_{last}$  byla o 35 % nižší u lehké, o 14 % vyšší u středně těžké a o 23 % nižší u těžké poruchy funkce

jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na systémovou expozici sonidegibu nebyl studován. Protože sonidegib není vylučován ledvinami, předpokládá se, že u pacientů s renálním poškozením nenastane změna v systémové expozici. Populační farmakokinetická analýza nepotvrdila signifikantní vliv renální funkce (clearance kreatininu >27 ml/min) na zdánlivou clearance (CL/F) sonidegibu, což naznačuje, že úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná.

#### Vliv věku, tělesné hmotnosti a pohlaví

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že neexistuje žádný klinicky významný vliv věku (testovaný rozsah 20-93 let, průměr 61 let), tělesné hmotnosti (testovaný rozsah 42-181 kg, průměr 77 kg), pohlaví nebo clearance kreatininu (testovaný rozsah 27,3-290 ml/min, průměr 92,9 ml/min.) na systémovou expozici sonidegibu.

#### Vliv etnika

$C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  sonidegibu u zdravé japonské populace byly 1,56 a 1,68krát vyšší než u zdravé západní populace po jednotlivé dávce 200 mg.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Sonidegib byl hodnocen na potkanech a psech.

#### Obecná toxikologie

Většina nežádoucích účinků sonidegibu může být připsána jeho farmakologickému mechanismu účinku na vývojové dráhy a účinky byly podobné u potkanů i psů. Většina účinků se vyskytla těsně k zamýšleným lidským expozicím. Tyto účinky pozorované v klinicky relevantních expozicích zahrnují uzavření kostních růstových štěrbin, účinek na růst zubů, účinek na mužský a ženský reprodukční systém, atrofii vlasových folikulů s alopecií, gastrointestinální toxicitu s poklesem tělesné hmotnosti a vlivy na lymfatické uzliny. U expozic vysoko nad klinickou expozicí byly dodatečným cílovým orgánem ledviny.

#### Kancerogeneze a mutageneze

Studie kancerogenity nebyly u sonidegibu provedeny, ale sonidegib neměl genotoxický účinek ve studiích prováděných *in vitro* a *in vivo*.

#### Reprodukční a vývojová toxicita

U sonidegibu byla prokázána fetotoxicita u králíků, jak bylo dokázáno potratem a/nebo kompletní resorpcí plodů a teratogenitou, která u velmi nízké expozice vyústila do závažných malformací. Teratogenní účinky zahrnovaly vertebrální malformace a malformace distálních končetin a prstů, závažné kraniofaciální malformace a jiné závažné vady střední části těla. Fetotoxicita u králíků byla také pozorována při velmi nízké mateřské expozici. U potkaních samic byla snížena fertilita při nízké expozici. U potkaních samců léčených sonidegibem expozice přibližně 2násobkem klinické expozice neovlivnila jejich fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Krosopovidon typ A  
Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát  
Poloxamer 188  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Natrium-lauryl-sulfát

#### Tobolka

Želatina  
Červený oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)

#### Potiskový inkoust

Černý oxid železitý (E 172)  
Propylenglykol (E 1520)  
Šelak

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 x 1 tvrdá tobolka v PCTFE/PVC/Al jednodávkových perforovaných blistrech.

Balení obsahuje 10 nebo 30 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. srpna 2015

Datum posledního obnovení: 20 květen 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení PSUR a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku na trh v každém členském státě si musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nechat schválit následující příslušným národním úřadem:

- Národní část informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky (DHPC)
- Metodologii sběru informací o užívání přípravku Odomzo a compliance s farmakovigilančním programem v těhotenství a jeho účinnosti
- Formát a obsah příručky pro zdravotnické pracovníky a pacienty

MAH musí rozeslat DHPC při uvedení přípravku na trh, který musí obsahovat následující:

- Hlavní text odsouhlasen CHMP
- Národní specifické požadavky odsouhlasené národní kompetentní autoritou týkající se:
  - Distribuce přípravku
  - Opatření k zajištění, že všechna příslušná opatření byla provedena před předepsáním a

dispenzací přípravku Odomzo.

MAH musí nepřetržitě kontrolovat, že všichni lékaři předepisující přípravek Odomzo, poskytují následující:

- Informaci o přípravku
- Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky
- Připomínkovou kartu zdravotnického pracovníka
- Edukační materiál pro pacienty
- Připomínkovou kartu pacienta

Edukační materiál k přípravku Odomzo pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující důležité součásti:

- Stručný popis přípravku Odomzo, jeho povolenou indikaci a dávkování
- Požadavky k informování pacientů o teratogenním riziku spojeném s přípravkem Odomzo a potřebou vyhnout se fetální expozici
- Popis programu prevence otěhotnění a kategorizaci pacientů založenou na pohlaví a schopnosti otěhotnět
- Informaci o doporučených formách antikoncepce u žen a mužů
- Povinnosti zdravotnických pracovníků v souvislosti s předepisováním přípravku Odomzo
- Bezpečnostní doporučení pro ženy ve fertilním věku
- Bezpečnostní doporučení pro muže
- Požadavky v případě otěhotnění
- Informujte pacienty, že nesmí darovat krev v průběhu terapie přípravkem Odomzo a nejméně 20 měsíců po poslední dávce
- Kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky k ujištění, že pacienti dostávají náležité poradenství
- Zajistit, že všichni pacienti vyplní a podepíší Formulář ověření poskytnutého poradenství při užívání přípravku Odomzo, který se nachází v edukačních materiálech pro zdravotnické pracovníky
- Hlášení nežádoucích účinků

Edukační materiál k přípravku Odomzo pro pacienty musí obsahovat následující důležité součásti:

- Informace pro pacienty o rizicích teratogenity spojených s přípravkem Odomzo a nutnosti vyhnout se fetální expozici
- Nutnost používat vhodnou antikoncepci a definici vhodné antikoncepce.
- Národní nebo jiné vhodné specifické požadavky na preskripci přípravku Odomzo a jeho následnou dispenzaci
- Informaci o tom, že se přípravek Odomzo nesmí dávat žádné jiné osobě stejně jako informaci o likvidaci nepotřebného léčivého přípravku a nutnosti mít přípravek Odomzo mimo dohled a dosah dětí.
- Pacient nesmí darovat krev v průběhu terapie a nejméně 20 měsíců po poslední dávce
- Pacientka nesmí kojit v průběhu terapie a nejméně 20 měsíců po poslední dávce
- Pacient musí říct zdravotnickému pracovníkovi o kterémkoli nežádoucím účinku
- Informaci pro ženy ve fertilním věku
- Informace pro muže

Připomínková karta pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující důležité části:

- Informaci pro ženy ve fertilním věku
- Informaci pro muže
- Nutnost říct pacientům, aby ihned oznámili ošetřujícímu zdravotnickému pracovníkovi, pokud se domnívají, že je pacientka těhotná nebo je těhotná partnerka pacienta.
- Připomenout pacientům vrátit nepoužité tobolky na konci léčby (likvidace bude záviset na místních požadavcích)
- Připomenout pacientům, že nesmí darovat krev v průběhu léčby a nejméně 20 měsíců po poslední dávce.

Připomínková karta pacienta musí obsahovat následující důležité části:

- Informaci pro pacienty o teratogenním riziku spojeném s přípravkem Odomzo a nutnosti vyhnout se fetální expozici
- Zákaz darování krve v průběhu léčby a nejméně 20 měsíců po poslední dávce
- Informaci pro ženy ve fertilním věku
- Informaci pro muže
- Nepoužité tobolky vrátit na konci léčby (likvidace bude záviset na místních požadavcích)
- Kontaktní telefonní čísla pro případ nouze



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL JEDNOTLIVÉHO BALENÍ

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Odomzo 200 mg tvrdé tobolky  
sonidegibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tvrdá tobolka obsahuje sonidegibum 200 mg (jako sonidebigi phosphas).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky

10 x 1 tvrdá tobolka  
30 x 1 tvrdá tobolka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Tobolku nedrtěte, neotevírejte a nekousejte.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Riziko vzniku závažných vrozených vad.  
Neužívejte v průběhu těhotenství nebo kojení.  
Musíte dodržovat Program prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek se musí zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1030/001	10 tvrdých tobolek
EU/1/15/1030/002	30 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Odomzo 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Odomzo 200 mg tobolky  
sonidegibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Odomzo 200 mg tvrdé tobolky** sonidegibum

Odomzo může způsobit závažné vrozené vady. To může vést k úmrtí dítěte před narozením nebo krátce po narození. V průběhu užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět. Musíte dodržovat antikoncepční opatření popsaná v této příbalové informaci.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Odomzo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Odomzo užívat
3. Jak se přípravek Odomzo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Odomzo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Odomzo a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Odomzo**

Přípravek Odomzo obsahuje léčivou látku sonidegib. Je to přípravek určený k léčbě rakoviny.

##### **K čemu se přípravek Odomzo používá**

Přípravek Odomzo se používá k léčbě dospělých s rakovinou kůže zvanou bazocelulární karcinom, a to v případech, kdy se rakovina rozšířila do okolí a nemůže být léčena chirurgicky nebo radiací (ozařováním).

##### **Jak přípravek Odomzo působí**

Normální růst buněk je kontrolován různými chemickými signály. U pacientů s bazocelulárním karcinomem (basaliomem) se změny vyskytují u genů kontrolujících část tohoto procesu, známého jako „hedgehog dráha“. Ta zapíná signály, které způsobují nekontrolovaný růst nádorových buněk. Přípravek Odomzo způsobuje blokování tohoto procesu, zastavení růstu rakovinných buněk a zastavení tvorby nových buněk.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Odomzo užívat**

Přečtěte si zvláštní pokyny, které jste obdržel(a) od svého lékaře, zvláště působení přípravku Odomzo na nenarozené děti.

Čtěte pozorně a dodržujte doporučení obsažená v patientské příručce a připomínkové kartě, kterou jste obdržel(a) od svého lékaře.

### Neužívejte přípravek Odomzo

- jestliže jste alergický(á) na sonidegib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná. To je proto, že přípravek Odomzo může způsobit poškození nebo úmrtí Vašeho nenarozeného dítěte (viz odstavec „Těhotenství“).
- jestliže kojíte. To je proto, že není známo, jestli přípravek Odomzo může prostupovat do mateřského mléka a působit škodlivě na Vaše dítě (viz odstavec „Kojení“).
- jestliže jste schopná otěhotnět, ale nejste schopná nebo nejste ochotná dodržovat nezbytná opatření prevence početí uvedená v Programu prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo.

Neužívejte přípravek Odomzo, pokud se Vás týká kterýkoli bod uvedený výše. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před tím, než začnete užívat přípravek Odomzo.

Více informací k výše uvedeným bodům naleznete v odstavcích „Těhotenství“, „Kojení“ a „Plodnost“ a „Antikoncepce pro ženy a muže“.

### Upozornění a opatření

- Přípravek Odomzo může způsobit svalové problémy. Řekněte svému lékaři před tím, než začnete přípravek Odomzo užívat, pokud jste někdy měl(a) svalové křeče nebo slabost nebo pokud užíváte ještě jiné léky. Některé léky (např. léky k léčbě vysokého cholesterolu) mohou zvýšit riziko svalových potíží. **Okamžitě** řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud Vás budou bolet svaly nebo budete mít bezdůvodně svalové křeče nebo slabost v průběhu léčby přípravkem Odomzo. Váš lékař může změnit dávku nebo zastavit dočasně nebo úplně léčbu.
- V průběhu léčby přípravkem Odomzo a 20 měsíců po jejím ukončení nesmíte darovat krev.
- Jestliže jste pacient – muž, nesmíte během léčby přípravkem Odomzo a 6 měsíců po poslední dávce darovat sperma.
- Lékař bude pravidelně kontrolovat Vaši kůži pro další případ rakoviny zvané kožní spinocelulární karcinom (spinaliom, SCC). Není známo, jestli může být SCC spojen s léčbou přípravkem Odomzo. Tento typ rakoviny se obvykle objevuje na kůži poškozené sluncem, nerozšiřuje se a lze ho léčit. Oznamte lékaři, pokud zaznamenáte jakékoli změny na své kůži.
- Nikdy nedávejte tento lék žádné další osobě. Na konci léčby vraťte nepoužité tobolky. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, kam tobolky vrátit.

### Krevní testy v průběhu terapie přípravkem Odomzo

Lékař Vám bude provádět krevní testy před léčbou a možná také v průběhu léčby. Tyto testy budou kontrolovat zdravotní stav svalů měřením hladiny enzymu, který se jmenuje kreatinfosfokináza.

### Děti a dospívající (do 18 let)

Přípravek Odomzo se nemá podávat dětem a dospívajícím do 18 let. Ve studiích s tímto lékem byly zaznamenány problémy s růstem zubů a kostí. Přípravek Odomzo může způsobovat u dětí a dospívajících zastavení růstu kostí. Může k tomu dojít i po vysazení léčby.

### Další léčivé přípravky a přípravek Odomzo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To zahrnuje i léky obdržené bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky. To je proto, že přípravek Odomzo může ovlivnit působení některých léciv. Některá jiná léciva mohou též ovlivnit působení přípravku Odomzo nebo mohou víc přispět k tomu, že se u Vás objeví nežádoucí účinky.

Zejména řekněte svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- léky jako statiny a fibráty užívané k léčbě vysokého cholesterolu a lipidů (tuků)
- vitamin B3, známý též jako niacin
- léky jako methotrexát, mitoxantron, irinotekan nebo topotekan, užívané k léčbě určitých typů rakoviny nebo jiných onemocnění, jako jsou závažné kloubní problémy (revmatoidní artritida) a psoriáza (lupénka)
- léky jako telithromycin, rifampicin a rifabutin užívané k léčbě bakteriálních infekcí



- léky jako ketokonazol (kromě šamponů a krémů), itrakonazol, posakonazol nebo vorikonazol užívané k léčbě plísňových infekcí
- léky jako chlorochin a hydroxychlorochin užívané k léčbě parazitárních infekcí stejně jako jiných nemocí, jako je např. revmatoidní artritida nebo lupus erythematodes
- léky jako ritonavir, sachinavir nebo zidovudin užívané k léčbě AIDS nebo HIV
- léky jako karbamazepin, fenytoin nebo fenobarbital užívané k léčbě epileptických záchvatů (křečí)
- lék zvaný nefazodon užívaný k léčbě deprese
- lék zvaný penicilamin užívaný k léčbě revmatoidní artritidy
- rostlinný přípravek zvaný třezalka tečkovaná (též známá jako *Hypericum perforatum*) užívaná k léčbě deprese.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených, nebo si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi před zahájením užívání přípravku Odomzo.

Tyto přípravky by se měly užívat s opatrností nebo by se v průběhu léčby přípravkem Odomzo užívat neměly. Pokud užíváte jakýkoli z nich, lékař Vám může předepsat náhradní lék.

V průběhu léčby přípravkem Odomzo musíte svému lékaři nebo lékárníkovi sdělit, pokud Vám je předepsán jiný lék, který jste dosud neužíval(a).

### **Těhotenství**

Neužívejte přípravek Odomzo, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět v průběhu léčby přípravkem Odomzo nebo v průběhu 20 měsíců po jejím ukončení. Jakmile otěhotníte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, musíte přestat užívat přípravek Odomzo a sdělit to svému lékaři. Přípravek Odomzo může způsobit závažné vrozené vady u dítěte nebo vést k úmrtí nenarozeného dítěte. Přesná opatření (Program prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo), které jste obdržel(a) od svého lékaře, obsahují zvláště informace o účincích přípravku Odomzo na nenarozené děti.

### **Kojení**

V průběhu léčby nebo v průběhu 20 měsíců po jejím ukončení nekojte. Není známo, zda přípravek Odomzo prochází do mateřského mléka a poškozuje dítě.

### **Plodnost**

Přípravek Odomzo může mít vliv na plodnost u mužů a žen. Pokud plánujete mít v budoucnu děti, poraďte se se svým lékařem.

### **Antikoncepce pro ženy a muže**

#### Ženy

Před začátkem léčby přípravkem Odomzo se zeptejte svého lékaře, jestli byste mohla otěhotnět, dokonce i v případě, pokud už nemáte menstruaci (menopauza). Je důležité zkontrolovat se svým lékařem, jestli existuje riziko, že byste mohla otěhotnět.

Pokud jste schopna otěhotnět:

- musíte přijmout opatření, která zabrání otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Odomzo,
- musíte v průběhu užívání přípravku Odomzo používat 2 metody antikoncepce, jednu vysoce spolehlivou a jednu bariérovou metodu (viz příklady níže),
- tuto antikoncepci musíte užívat ještě 20 měsíců po ukončení užívání přípravku Odomzo, protože zbytky léku zůstávají v těle dlouhou dobu.

Lékař s Vámi probere nejlepší metodu antikoncepce pro Vás.

Musíte použít jednu vysoce spolehlivou metodu, jako:

- nitroděložní tělísko (IUD)
- chirurgickou sterilizaci.

Musíte též použít jednu bariérovou metodu, jako:

- kondom (se spermicidem, pokud je dostupný)
- diafragma neboli pesar (se spermicidem, pokud je dostupný).

Lékař bude provádět těhotenské testy:

- alespoň 7 dní před začátkem léčby – na ujištění, že nejste ještě těhotná
- každý měsíc v průběhu léčby.

V průběhu léčby a 20 měsíců po jejím ukončení řekněte svému lékaři okamžitě, pokud:

- se domníváte, že antikoncepce z jakéhokoliv důvodu nefunguje
- jste přestala menstruovat
- jste přestala užívat antikoncepci
- potřebujete změnit antikoncepci

### Muži

V průběhu léčby přípravkem Odomzo vždy používejte kondom (se spermicidem, pokud je to možné) při pohlavním styku s partnerkou, i kdybyste měl vazektomii (podvázané chámovody). Toto musíte dodržovat ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

Řekněte svému lékaři ihned, jakmile Vaše partnerka otěhotní v průběhu Vaší léčby přípravkem Odomzo nebo 6 měsíců po jejím ukončení.

V průběhu léčby přípravkem Odomzo a 6 měsíců po jejím ukončení nesmíte darovat sperma.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že Odomzo ovlivňuje schopnost řídit nebo používání náradí nebo stroje. Řekněte svému lékaři, pokud si nejste jistý(á).

### **Přípravek Odomzo obsahuje laktózu**

Přípravek Odomzo obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se přípravek Odomzo užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Užívání tohoto přípravku**

Doporučená dávka přípravku je 200 mg (1 tobolka) denně.

- Nejezte 2 hodiny před užitím přípravku Odomzo a 1 hodinu poté.
- Užívejte tobolku každý den přibližně ve stejnou dobu. To Vám pomůže si zapamatovat, kdy máte lék brát.
- Tobolku spolkněte celou. Neotevírejte ji, nekousejte ani nedrťte. Je potřeba se vyvarovat jakéhokoliv kontaktu s obsahem, protože může mít škodlivé účinky.

Neměňte svou dávku bez porady s lékařem. Nepřekračujte doporučenou dávku předepsanou lékařem. Pokud se po spolknutí tobolky vyzvrácíte, neužívejte další tobolku až do následující plánované dávky.

### **Jak dlouho se přípravek Odomzo užívá**

Přípravek Odomzo užívejte tak dlouho, jak Vám řekl lékař. Pokud máte dotazy k tomu, jak dlouho máte přípravek Odomzo užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Odomzo, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Odomzo než jste měl(a) nebo jestliže někdo jiný náhodně užil Váš přípravek, řekněte to svému lékaři nebo okamžitě jděte do nemocnice. Vezměte s sebou lék, jeho obal

a příbalovou informaci.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Odomzo**

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Odomzo, užijte ho ihned poté, jakmile si to uvědomíte. Pokud uběhlo více než šest hodin od zapomenuté dávky, vynechejte tuto dávku, užijte až následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Odomzo**

Nepřestávejte užívat přípravek Odomzo bez předchozí porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Odomzo může způsobit závažné vrozené vady. V průběhu užívání tohoto přípravku nesmíte otěhotnět (více informací v bodě 2 „Těhotenství“, „Kojení“, „Plodnost“ a „Antikoncepce pro ženy a muže“).

Přestaňte užívat přípravek Odomzo a lékaři okamžitě oznamte, pokud zaznamenáte nějakou z následujících známek, což mohou být příznaky alergické reakce:

- ztížené dýchání nebo polykání
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku
- těžké svědění kůže s červenou nebo vystouplou vyrážkou.

#### **Některé nežádoucí účinky mohou být závažné**

Oznamte okamžitě svému lékaři nebo lékárníkovi, pokud zaznamenáte nějakou z následujících známek:

- těžké svalové křeče, bolest svalů nebo svalová slabost. To mohou být příznaky tzv. rabdomyolýzy, která zahrnuje rozpad svalové tkáně.
- tmavá moč, snížené nebo žádné močení. To by mohlo být známkou rozpadu svalových vláken, který následně poškozuje ledviny.

#### **Další možné nežádoucí účinky**

Jestliže se jakýkoli z následujících nežádoucích účinků stane závažným, oznamte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

**Velmi časté:** mohou postihovat více jak 1 z 10 lidí

- svalové křeče, bolest svalů, bolest v kostech, vazech a šlachách
- vynechání menstruace
- průjem a pálení žáhy
- snížená chuť k jídlu
- bolest hlavy
- porušení chuti nebo zvláštní chuť v ústech
- bolest břicha
- pocit na zvracení
- zvracení
- svědění
- vypadávání vlasů
- únava
- bolest
- pokles tělesné hmotnosti.

**Časté:** mohou postihovat až 1 z 10 lidí

- podrážděný žaludek nebo porucha trávení
- zácpa
- vyrážka
- abnormální růst vlasů
- žízeň, zadržování moče, pokles tělesné hmotnosti, suchá zarudlá kůže, podrážděnost (možné příznaky nízké hladiny tekutin v těle, známé jako dehydratace).

V průběhu léčby přípravkem Odomzo se mohou vyskytnout **abnormální výsledky krevních testů**. Ty mohou upozornit lékaře na možné změny v některých částech Vašeho těla, například:

- vysoké hladiny následujících enzymů: kreatinfosfokináza (svalová funkce), lipáza a/nebo amyláza (funkce slinivky břišní), alaninaminotransferáza (ALT) a/nebo aspartátaminotransferáza (AST) (jaterní funkce)
- vysoká hladina kreatininu (funkce ledvin)
- vysoká hladina cukru v krvi (známá jako hyperglykemie)
- nízká hladina hemoglobinu (nutný k přenosu kyslíku v krvi)
- nízká hladina bílých krvinek.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Odomzo uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Odomzo obsahuje**

- Léčivou látkou je sonidegibum (jako sonidegibi phosphas). Jedna tobolka obsahuje sonidegibum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou:
  - Obsah tobolky: krosповidon typ A, monohydrát laktosy (viz bod 2, „Přípravek Odomzo obsahuje laktosu“), magnesium-stearát, poloxamer 188, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-lauryl-sulfát.
  - Tobolka: želatina, červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171).
  - Potiskový inkoust: černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520), šelak.

### **Jak přípravek Odomzo vypadá a co obsahuje toto balení**

Tobolky přípravku Odomzo 200 mg jsou růžové a neprůhledné. Je na nich vytištěno „SONIDEGIB 200 mg“ a „NVR“.

Přípravek Odomzo je dostupný v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 toboleku. Je k dispozici v baleních po 10 a 30 tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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  
+49 21 440 39 90  
E-mail: info.de@sunpharma.com

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

#### **Slovenija**

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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Jako součást Programu prevence početí pro pacienty/pacientky užívající přípravek Odomzo všichni pacienti obdrží:

- Pacientskou příručku
- Připomínkovou kartu pacienta

Pro získání dalších informací se podívejte na tyto dokumenty.