

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Odomzo 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg σονιντεγκίμπης (ως φωσφορική).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 38,6 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Αδιαφανές σκληρό καψάκιο ροζ χρώματος, το οποίο περιέχει λευκή έως σχεδόν λευκή κόνι με κοκκία, με την ένδειξη "NVR" εντυπωμένη με μαύρο μελάνι στο καπάκι και την ένδειξη "SONIDEGIB 200MG" εντυπωμένη με μαύρο μελάνι στο σώμα.

Το μέγεθος του καψακίου είναι "Μέγεθος #00" (διαστάσεις 23,3 x 8,53 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Odomzo ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (ΒΚΚ) οι οποίοι δεν επιδέχονται θεραπευτικής χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοθεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Odomzo θα πρέπει να συνταγογραφείται από ή υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της εγκεκριμένης ένδειξης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg σονιντεγκίμπης λαμβανόμενα από του στόματος.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή έως ότου εμφανισθεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω αυξήσεων της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) και σχετιζόμενων με τους μύες ανεπιθύμητων ενεργειών

Προσωρινή διακοπή της δόσης και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με Odomzo ενδέχεται να απαιτείται για τις αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) και τις σχετιζόμενες με τους μύες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για διακοπή της δόσης και/ή μείωση της δόσης της θεραπείας με Odomzo στην αντιμετώπιση των συμπτωματικών αυξήσεων της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) και των σχετιζόμενων με τους μύες ανεπιθύμητων ενεργειών (όπως μυαλγία, μυοπάθεια και/ή σπασμός).

Πίνακας 1 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης και διαχείριση των συμπτωματικών αυξήσεων της CK και των σχετιζόμενων με τους μύες ανεπιθύμητων ενεργειών

Σοβαρότητα αύξησης κρεατινοφωσφοκινάσης (CK)	Τροποποιήσεις της δόσης* και συστάσεις αντιμετώπισης
<p>1ου βαθμού [Αύξηση CK >ULN – 2,5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Συνεχίστε τη θεραπεία στην ίδια δόση και παρακολουθείτε τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) μέχρι την επαναφορά τους στο αρχικό επίπεδο και κατόπιν σε μηνιαία βάση. Παρακολουθείτε τις μεταβολές των μυϊκών συμπτωμάτων έως την επαναφορά τους στην αρχική κατάσταση. • Ελέγχετε τακτικά τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού) και διασφαλίζετε ότι ο ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένος.
<p>2ου βαθμού χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού ≤ ULN) [Αύξηση CK >2,5 x ULN - 5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε τη θεραπεία και παρακολουθείτε τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) σε εβδομαδιαία βάση μέχρι την επαναφορά τους στο αρχικό επίπεδο. • Παρακολουθείτε τις μεταβολές των μυϊκών συμπτωμάτων έως την επαναφορά τους στην αρχική κατάσταση. Μόλις αποδράμουν, ξαναρχίστε τη θεραπεία στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο και μετράτε την CK ανά μήνα στη συνέχεια. • Ελέγχετε τακτικά τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού) και διασφαλίστε ότι ο ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένος. • Εάν τα συμπτώματα επανεμφανισθούν, διακόψτε τη θεραπεία μέχρι την επαναφορά στις αρχικές τιμές. Επαναχορηγήστε την σονιντεγκίμπη στα 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα και τηρήστε τις ίδιες συστάσεις παρακολούθησης. Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την χορήγηση κάθε δεύτερη ημέρα, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

<p>3ου ή 4ου βαθμού χωρίς νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού \leq ULN) [3ου βαθμού (αύξηση CK >5 x ULN - 10 x ULN)] [4ου βαθμού (αύξηση CK >10 x ULN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε τη θεραπεία και παρακολουθείτε τα επίπεδα της CK σε εβδομαδιαία βάση μέχρι την επαναφορά της στην αρχική τιμή. Παρακολουθείτε τις μεταβολές των μυϊκών συμπτωμάτων έως την επαναφορά τους στην αρχική κατάσταση. • Ελέγχετε τακτικά τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού) και διασφαλίστε ότι ο ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένος. • Εάν η νεφρική λειτουργία δεν είναι επηρεασμένη και η CK επανέλθει στην αρχική της τιμή, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας στα 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να μετρώνται σε εβδομαδιαία βάση για 2 μήνες μετά από την επαναχορήγηση της σονιντεγκίμπης και ανά μήνα στη συνέχεια.
<p>2ου, 3ου ή 4ου βαθμού με νεφρική δυσλειτουργία (Cr ορού $>$ ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Εάν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, διακόψτε τη θεραπεία και διασφαλίστε ότι ο ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένος και αξιολογήστε άλλα δευτερεύοντα αίτια νεφρικής δυσλειτουργίας. • Παρακολουθείτε τα επίπεδα της CK και της κρεατινίνης ορού εβδομαδιαίως μέχρι την επαναφορά τους στις αρχικές τιμές. Παρακολουθείτε τις μεταβολές των μυϊκών συμπτωμάτων έως την επαναφορά τους στην αρχική κατάσταση. • Εάν τα επίπεδα CK και κρεατινίνης ορού επανέλθουν στις αρχικές τους τιμές, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας στα 200 mg κάθε δεύτερη μέρα και μετράτε τα επίπεδα CK εβδομαδιαίως για 2 μήνες και μηνιαίως στη συνέχεια, διαφορετικά, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

* Οι παραπάνω συστάσεις για τροποποιήσεις της δόσης βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) v4.03, τα οποία αναπτύχθηκαν από το Εθνικό Ινστιτούτο για τον Καρκίνο (H.P.A.). Τα κριτήρια CTCAE είναι ένα τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης των ανεπιθύμητων ενεργειών, το οποίο χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία του καρκίνου.

Cr: κρεατινίνη, ULN: ανώτατο φυσιολογικό όριο

Άλλες τροποποιήσεις της δόσης

Η αντιμετώπιση των σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης (με ή χωρίς επακόλουθη μείωση της δόσης) ή διακοπή της θεραπείας.

Όταν απαιτείται διακοπή της χορήγησης, εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης του Odomzo στην ίδια δόση μετά την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας σε \leq βαθμό 1.

Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, τότε η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Εάν η ίδια ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου εμφανισθεί και μετά την αλλαγή σε χορήγηση κάθε δεύτερη ημέρα και δεν παρατηρηθεί βελτίωση, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Odomzo.

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημιζωής της σονιντεγκίμπης η πλήρης επίδραση της διακοπής της δόσης ή της προσαρμογής της δόσης της σονιντεγκίμπης στις διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται γενικά να εμφανίζεται μετά από λίγες εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.2).

Διάρκεια της θεραπείας

Στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με Οdomzo συνεχιζόταν μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα. Διακοπές της θεραπείας μέχρι 3 εβδομάδες επιτρέπονταν βάσει της ατομικής ανεκτικότητας.

Το όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά, με τη βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας να διαφοροποιείται για κάθε μεμονωμένο ασθενή.

Ειδικό πληθυσμίο

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η σονιντεγκίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ειδική φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η αποβολή της σονιντεγκίμπης από τους νεφρούς είναι αμελητέα. Μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της σονιντεγκίμπης, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Τα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Οdomzo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Οdomzo είναι για από του στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται. Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται λόγω του κινδύνου τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Οdomzo πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά το γεύμα και τουλάχιστον μία ώρα πριν από το επόμενο γεύμα ώστε να προληφθεί ο αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω της υψηλότερης έκθεσης στο sonidegib όταν αυτό λαμβάνεται με γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση εμέτου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεν επιτρέπεται επαναχορήγηση της δόσης στον ασθενή πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις αυτό γίνει αντιληπτό, εκτός εάν έχουν περάσει περισσότερες από έξι ώρες από την προγραμματισμένη ώρα λήψης. Σε αυτή την περίπτωση, ο ασθενής θα πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και θηλασμός (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα οι οποίες δεν συμμορφώνονται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης του Οdomzo (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σχετιζόμενες με τους μύες ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, παρατηρήθηκαν μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία, μυοπάθεια και περιστατικά αυξήσεων της CK. Η πλειοψηφία των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με Odomzo 200 mg ημερησίως που είχαν αυξήσεις CK 2ου βαθμού ή μεγαλύτερη εμφάνισαν μυϊκά συμπτώματα πριν από τις αυξήσεις της CK. Για τους περισσότερους ασθενείς, τα μυϊκά συμπτώματα και οι αυξήσεις της CK απέδραμαν με κατάλληλη διαχείριση.

Όλοι οι ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με Odomzo πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο σχετιζόμενων με τους μύες ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας ραβδομυόλυσης. Πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να αναφέρουν άμεσα τυχόν αδικαιολόγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία ή αδυναμία που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo ή εάν τα συμπτώματα επιμένουν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τα επίπεδα της CK θα πρέπει να ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά στη συνέχεια, π.χ. εάν αναφερθούν σχετιζόμενα με τους μύες συμπτώματα. Εάν ανιχνευθεί κλινικά σημαντική αύξηση της CK, θα πρέπει να ελεγχθεί η νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης ή διακοπής της χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.2). Η διαχείριση της αύξησης υψηλού βαθμού της CK χρησιμοποιώντας υποστηρικτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κατάλληλης ενυδάτωσης, θα πρέπει να εξετάζεται σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα ιατρικής πρακτικής και τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σχετιζόμενα με τους μύες συμπτώματα εάν το Odomzo χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης μυϊκής τοξικότητας (π.χ. αναστολείς CYP3A4, χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη, παράγωγα του φιμπρικού οξέος, πενικιλλαμίνη, ζιδοβουδίνη, νιασίνη και αναστολείς HMG-CoA αναγωγής) (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. φλεγμονώδεις μυοπάθειες, μυϊκή δυστροφία, αμυοτροφική ετερόπλευρη σκλήρυνση, μυϊκή ατροφία της σπονδυλικής στήλης) πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω του αυξημένου κινδύνου μυϊκής τοξικότητας.

Εμβρυονικός-εμβρυϊκός θάνατος ή σοβαρές εκ γενετής ανωμαλίες

Το Odomzo μπορεί να προκαλέσει εμβρυονικό-εμβρυϊκό θάνατο ή σοβαρές εκ γενετής ανωμαλίες όταν χορηγείται σε εγκύους γυναίκες. Βάσει του μηχανισμού δράσης, σε μελέτες σε ζώα, η συνιντεγκίμη έχει δειχθεί τερατογόνος και εμβρυοτοξική. Οι γυναίκες που λαμβάνουν Odomzo δεν πρέπει να είναι έγκυες ή να καταστούνται έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 20 μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας.

Κριτήρια που καθορίζουν τη γυναίκα με αναπαραγωγική ικανότητα

Στο Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης του Odomzo, ως γυναίκα με αναπαραγωγική ικανότητα ορίζεται η σεξουαλικά ώριμη γυναίκα η οποία

- είχε έμμηνο ρύση οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 διαδοχικών μηνών,
- δεν έχει υποβληθεί σε υστερεκτομή ή αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή ή η οποία δεν έχει ιατρικά επιβεβαιωμένη οριστική πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια,
- δεν έχει γονότυπο XY, σύνδρομο Turner ή αγενεσία μήτρας,
- είναι αμνηορροϊκή μετά από αντικαρκινική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Odomzo.

Συμβουλές

Για τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Το Odomzo αντενδείκνυται σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα οι οποίες δεν συμμορφώνονται με το

Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης του Odomzo. Η γυναίκα με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να κατανοήσει ότι:

- Το Odomzo εκθέτει το αγέννητο παιδί σε κίνδυνο τερατογένεσης.
- Δεν πρέπει να πάρει το Odomzo αν είναι έγκυος ή προγραμματίζει να μείνει έγκυος.
- Πρέπει να διαθέτει αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης, το οποίο θα πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί από επαγγελματία υγείας εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Odomzo.
- Πρέπει να έχει αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμα και εάν είναι αμνηρορρική.
- Δεν πρέπει να μείνει έγκυος για όσο διάστημα παίρνει Odomzo και για 20 μήνες μετά την τελευταία της δόση.
- Πρέπει να δύναται να συμμορφωθεί με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.
- Πρέπει να χρησιμοποιεί 2 μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο "Αντισύλληψη" παρακάτω και παράγραφο 4.6) για όσο διάστημα παίρνει το Odomzo, εκτός αν δεσμευτεί να μην έχει σεξουαλικές επαφές (αποχή).
- Πρέπει να ενημερώσει τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση που συμβεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά τη διάρκεια των 20 μηνών μετά την τελευταία της δόση:
 - μείνει έγκυος ή πιστεύει για οποιονδήποτε λόγο ότι μπορεί να είναι έγκυος,
 - δεν έχει την αναμενόμενη έμμηνο ρήση,
 - σταματήσει να χρησιμοποιεί αντισύλληψη εκτός εάν δεσμευτεί ότι δεν έχει σεξουαλικές επαφές (αποχή),
 - πρέπει να αλλάξει μέθοδο αντισύλληψης.
- Δεν πρέπει να θηλάζει για όσο διάστημα λαμβάνει το Odomzo και για 20 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Για τους άνδρες

Η συνιντεγκίμπη μπορεί να περάσει στο σπέρμα. Για να αποφευχθεί πιθανή έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο άνδρας ασθενής πρέπει να κατανοήσει ότι:

- Το Odomzo εκθέτει το αγέννητο παιδί σε κίνδυνο τερατογένεσης εάν ο άνδρας περιέλθει σε σεξουαλική δραστηριότητα χωρίς προφύλαξη με έγκυο γυναίκα.
- Πρέπει να χρησιμοποιεί πάντα τη συνιστώμενη αντισύλληψη (βλ. παράγραφο "Αντισύλληψη" στη συνέχεια και στην παράγραφο 4.6).
- Θα ενημερώσει τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση που η γυναίκα σύντροφός του μείνει έγκυος κατά το διάστημα που αυτός λαμβάνει Odomzo ή κατά τη διάρκεια 6 μηνών μετά την τελευταία δόση.

Για τους επαγγελματίες υγείας

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς τους ώστε να κατανοήσουν και να αναγνωρίσουν τις δεσμεύσεις όλων των όρων του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης του Odomzo.

Αντισύλληψη

Γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μεθόδους της συνιστώμενης αντισύλληψης, οι οποίες περιλαμβάνουν μία μέθοδο υψηλής αποτελεσματικότητας και μία μέθοδο φραγμού, κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo και για 20 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Άνδρες

Οι άνδρες ασθενείς, ακόμα και αυτοί που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου, πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιούν προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει) κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής με γυναίκα σύντροφο για όσο διάστημα λαμβάνουν Odomzo και για 6 μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Τεστ εγκυμοσύνης

Η ύπαρξη ή μη εγκυμοσύνης σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να τεκμηριώνεται μέσα σε 7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Odomzo και μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με

εξέταση που διενεργείται από επαγγελματία υγείας. Τα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να έχουν ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/ml σύμφωνα με την τοπική διαθεσιμότητα. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, η θεραπεία δεν πρέπει να ξεκινήσει. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Odomzo πρέπει να διακοπεί αμέσως (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς με αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo θα πρέπει να συνεχίζουν τα τεστ εγκυμοσύνης για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία.

Περιορισμοί στη συνταγογράφηση και τη διάθεση που αφορούν τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα

Η αρχική συνταγογράφηση και διάθεση του Odomzo θα πρέπει να πραγματοποιείται εντός διαστήματος 7 ημερών από το αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης. Οι συνταγές του Odomzo θα πρέπει να περιορίζονται σε 30 ημέρες θεραπείας, με τη συνέχιση της θεραπείας να χρήζει νέας συνταγής.

Εκπαιδευτικό υλικό

Προκειμένου να βοηθηθούν οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς να αποφευχθεί η εμβρυονική και εμβρυϊκή έκθεση στο Odomzo, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα διαθέτει εκπαιδευτικά υλικά (Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης του Odomzo) για να υπογραμμίζει τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Δωρεά αίματος

Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν οδηγίες να μην κάνουν δωρεά αίματος κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo και για τουλάχιστον 20 μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας.

Δωρεά σπέρματος

Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Πρόωρη επιφυσιακή σύντηξη

Πρόωρη επιφυσιακή σύντηξη αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε αναστολείς του μονοπατιού της σηματοδότησης Hedgehog (Hh). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η σύντηξη εξελίχθηκε μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης αποτελεσματικότητας της συνιντεγκίμπης (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Ακανθοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος (cuSCC)

Οι ασθενείς με προχωρημένο BCC διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης cuSCC. Έχουν αναφερθεί περιστατικά cuSCC σε ασθενείς με προχωρημένο BCC υπό θεραπεία με Odomzo. Δεν έχει προσδιοριστεί εάν ο cuSCC σχετίζεται με τη θεραπεία με Odomzo. Επομένως, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo και ο cuSCC θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με την καθιερωμένη θεραπεία.

Πρόσθετες προφυλάξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να μην δίνουν ποτέ αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε άλλο άτομο. Όλα τα αχρησιμοποίητα καψάκια στο τέλος της θεραπείας θα πρέπει να απορρίπτονται αμέσως από τον ασθενή σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (π.χ. επιστρέφοντας τα καψάκια στον φαρμακοποιό ή τον ιατρό τους).

Έκδοχα

Τα καψάκια του Odomzo περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η σονιντεγκίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων ή επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της σονιντεγκίμπης.

Παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τη συγκέντρωση του sonidegib στο πλάσμα

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεως 800 mg σονιντεγκίμπης με κετοконаζόλη (200 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες), έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 2,25 φορές και 1,49 φορές της AUC και της C_{max} της σονιντεγκίμπης, αντίστοιχα, συγκριτικά με την σονιντεγκίμπη μόνο. Η μεγαλύτερη διάρκεια της συγχορήγησης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. πάνω από 14 ημέρες) θα οδηγήσει την έκθεση στη σονιντεγκίμπη σε μεγαλύτερη μεταβολή με βάση την προσομοίωση. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, η δόση της σονιντεγκίμπης θα πρέπει να μειώνεται σε 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα. Στους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη, η τελιθρομυκίνη, η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η νεφαζοδόνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν κάποιος από αυτούς τους παράγοντες συγχορηγείται με τη σονιντεγκίμπη.

Παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σονιντεγκίμπης στο πλάσμα

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση εφάπαξ δόσεως 800 mg σονιντεγκίμπης με ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως για 14 ημέρες), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση κατά 72% και 54% της AUC και της C_{max} της σονιντεγκίμπης, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο σονιντεγκίμπης. Η συγχορήγηση της σονιντεγκίμπης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μειώνει τη συγκέντρωση της σονιντεγκίμπης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A θα πρέπει να αποφεύγεται. Σε αυτούς περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, η ριφαμπουτίνη, η ριφαμπικίνη και το βότανο St. John (*Hypericum perforatum*). Εάν πρέπει να χορηγηθεί ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 ταυτόχρονα με τη σονιντεγκίμπη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να αυξηθεί η ημερήσια δόση της σονιντεγκίμπης έως 400-800 mg. Η δόση αυτή της σονιντεγκίμπης προβλέπεται να προσαρμόσει την AUC στο εύρος που παρατηρήθηκε χωρίς επαγωγείς βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων όταν η συγχορηγούμενη θεραπεία με τον επαγωγέα δεν υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Πιο μακρόχρονη συγχορηγούμενη θεραπεία με επαγωγέα δεν συνιστάται διότι η έκθεση στη σονιντεγκίμπη θα μειωθεί και αυτό μπορεί να διακυβεύσει την αποτελεσματικότητα. Η δόση της σονιντεγκίμπης που χρησιμοποιήθηκε πριν από την έναρξη του ισχυρού επαγωγέα θα πρέπει να επανέλθει εάν ο ισχυρός επαγωγέας διακοπεί.

Αποτελέσματα από μια κλινική μελέτη έδειξαν μία μεταβολή στην έκθεση στη σονιντεγκίμπη (32% και 38% μείωση στην AUC και C_{max}) μετά από συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης Odomzo 200 mg με εσομεπραζόλη (έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων) στα 40 mg ημερησίως για 6 ημέρες σε υγιείς εθελοντές. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική.

Επιδράσεις της σονιντεγκίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η σονιντεγκίμπη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας των CYP2B6 και CYP2C9 *in vitro*. Εντούτοις, αποτελέσματα από μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε ασθενείς με καρκίνο έδειξε ότι η συστηματική έκθεση στην βουπροπιόνη (ένα υπόστρωμα του CYP2B6) και τη βαρφαρίνη (ένα υπόστρωμα του CYP2C9) δεν μεταβάλλεται όταν συγχορηγούνται με σονιντεγκίμπη. Η σονιντεγκίμπη είναι επίσης αναστολέας της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$). Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα υποστρώματα του μεταφορέα BCRP θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Οι ουσίες οι οποίες είναι υποστρώματα της BCRP με στενό

θεραπευτικό εύρος (π.χ. μεθοτρεξάτη, μιτοξανδρόνη, ιρινοτεκάνη, τοποτεκάνη) θα πρέπει να αποφεύγονται.

Παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να αυξήσουν τα σχετιζόμενα με τους μύες συμβάντα

Λόγω των αλληλοεπικαλυπτόμενων τοξικοτήτων, οι ασθενείς που λαμβάνουν Odomzo και λαμβάνουν επίσης φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο της σχετιζόμενης με τους μύες τοξικότητας ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχετιζόμενων με τους μύες ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης εάν εμφανισθούν μυϊκά συμπτώματα.

Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, 12 (15,2%) ασθενείς υπό θεραπεία με Odomzo 200 mg έλαβαν συγχορηγούμενους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (9 έλαβαν πραβαστατίνη, 3 έλαβαν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης εκτός της πραβαστατίνης, συμπεριλαμβανομένης της ροσουβαστατίνης και της σιμβαστατίνης). Από αυτούς τους ασθενείς, 7 (58,3%) είχαν έως και 1ου βαθμού μυϊκά συμπτώματα ενώ 43 (64,1%) ασθενείς που δεν ελάμβαναν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης εμφάνισαν συμπτώματα έως και 3ου βαθμού. Κανένας ασθενής υπό θεραπεία με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης δεν εμφάνισε αυξήσεις της CK 3ου/4ου βαθμού, σε αντίθεση με 6 (9,0%) ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης.

Αλληλεπίδραση με το φαγητό

Η βιοδιαθεσιμότητα της σονιντεγκίμπης αυξάνεται παρουσία τροφής (βλ. παράγραφο 5.2). Το Odomzo πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες μετά το γεύμα και τουλάχιστον μία ώρα πριν από το επόμενο γεύμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εξαιτίας του κινδύνου εμβρυονικού-εμβρυϊκού θανάτου ή σοβαρών εκ γενετής ανωμαλιών από την σονιντεγκίμπη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Odomzo δεν πρέπει να είναι ή να καταστούν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 20 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Odomzo αντενδείκνυται σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα οι οποίες δεν συμμορφώνονται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή έλλειψης κύκλων εμμήνου ρύσεως

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος, παρουσιάσει έλλειψη εμμήνου ρύσεως ή υποψιάζεται για οποιονδήποτε λόγο ότι μπορεί να είναι έγκυος, πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον θεράποντα ιατρό της.

Η συνεχής έλλειψη εμμήνου ρύσεως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo θα πρέπει να θεωρείται ότι υποδηλώνει εγκυμοσύνη μέχρι την ιατρική αξιολόγηση και επιβεβαίωση.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να δύνανται να συμμορφωθούν με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης που να περιλαμβάνουν μία μέθοδο υψηλής αποτελεσματικότητας και μία μέθοδο φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo και για 20 μήνες μετά από την τελευταία δόση. Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα των οποίων η περίοδος είναι ακανόνιστη ή έχει σταματήσει πρέπει να ακολουθούν όλες τις οδηγίες για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Άνδρες

Παραμένει άγνωστο εάν η σονιντεγκίμπη περνάει στο σπέρμα. Οι άνδρες δεν θα πρέπει να τεκνοποιήσουν ή να κάνουν δωρεά σπέρματος κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά από το τέλος της θεραπείας. Προκειμένου να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης, οι άνδρες ασθενείς, ακόμα και αυτοί που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου, πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιούν προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει) κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής με γυναίκα σύντροφο για όσο διάστημα λαμβάνουν Odomzo και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι ακόλουθες είναι συνιστώμενες μορφές μεθόδων αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας

- Απολίνωση σαλπίγγων
- Εκτομή σπερματικού πόρου
- Ενδομήτρια συσκευή (IUD)

Οι ακόλουθες είναι συνιστώμενες μέθοδοι φραγμού

- Ανδρικό προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει)
- Διάφραγμα (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει)

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της σονιντεγκίμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τερατογένεση και εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Odomzo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σονιντεγκίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, όπως σοβαρές διαταραχές στην ανάπτυξη των θηλαζόντων νεογνών/βρεφών από την σονιντεγκίμπη, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo ή για 20 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Τα δεδομένα από μελέτες σε αρουραίους και σκύλους υποδηλώνουν ότι η ανδρική και η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να τεθούν σε μη αναστρέψιμο κίνδυνο από τη θεραπεία με Odomzo (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί αμηνόρροια σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Στρατηγικές διατήρησης της γονιμότητας θα πρέπει να συζητούνται με τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Odomzo.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Odomzo δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιλοτική μελέτη φάσης II αξιολόγησε την ασφάλεια του Odomzo σε συνολικά 229 ενήλικες ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 200 mg Odomzo ημερησίως (n=79) ή με Odomzo 800 mg ημερησίως (n=150). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 11,0 μήνες για τους ασθενείς υπό θεραπεία με Odomzo στη συνιστώμενη δόση των 200 mg (εύρος 1,3 έως 41,3 μηνών). Σημειώθηκε ένας θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε διάστημα 30 ημερών από τη λήψη της τελευταίας δόσης σε ασθενείς με είτε μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είτε τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα υπό θεραπεία με 200 mg Odomzo.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, οι οποίες σημειώθηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών υπό θεραπεία με Odomzo 200 mg ήταν μυϊκοί σπασμοί, αλωπεκία, δυσγευσία, κόπωση, ναυτία, μυοσκελετικό άλγος, διάρροια, μειωμένος βάρος, μειωμένη όρεξη, μυαλγία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, πόνος, έμετος και κνησμός.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου 3ου/4ου βαθμού που σημειώθηκαν σε $\geq 2\%$ των

ασθενών υπό θεραπεία με Odomzo 200 mg ήταν κόπωση, μειωμένο βάρος και μυϊκοί σπασμοί.

Μεταξύ των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (Πίνακας 2), η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που ελάμβαναν Odomzo 800 mg σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν Odomzo 200 mg με εξαίρεση το μυοσκελετικό άλγος, τη διάρροια, το κοιλιακό άλγος, την κεφαλαλγία και τον κνησμό. Αυτό ίσχυε, επίσης και για τις ανεπιθύμητες ενέργειες 3ου/4ου βαθμού, εξαιρουμένης της κόπωσης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου για τη συνιστώμενη δόση από την πιλοτική κλινική μελέτη φάσης II (Πίνακας 2) κατηγοριοποιούνται ανά οργανικό σύστημα σύμφωνα με το Ιατρικό Λεξικό για Ρυθμιστικές Υποθέσεις (MedDRA) έκδοση 18. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν στην πιλοτική μελέτη φάσης II

Κατηγορία κύριου οργανικού συστήματος Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα όλοι οι βαθμοί 200 mg
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές
Αφυδάτωση	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Δυσγευσία	Πολύ συχνές
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Ναυτία	Πολύ συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	Συχνές
Δυσκοιλιότητα	Συχνές
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αλωπεκία	Πολύ συχνές
Κνησμός	Πολύ συχνές
Εξάνθημα	Συχνές
Μη φυσιολογική ανάπτυξη τριχών	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές
Μυοσκελετικό άλγος	Πολύ συχνές
Μυαλγία	Πολύ συχνές
Μυοπάθεια [μυϊκή κόπωση και μυϊκή αδυναμία]	Συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Αμηνόρροια*	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Κόπωση	Πολύ συχνές
Άλγος	Πολύ συχνές

Παρακλινικές εξετάσεις	
Μειωμένο σωματικό βάρος	Πολύ συχνές
*Από τους 79 ασθενείς που ελάμβαναν Odomzo 200 mg, οι 5 ήταν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ανάμεσα σε αυτές τις γυναίκες, παρατηρήθηκε αμηνόρροια σε 1 ασθενή (20%).	

Εργαστηριακές αποκλίσεις κλινικά σημαντικές

Οι συχνότερα αναφερθείσες εργαστηριακές ανωμαλίες 3ου/4ου βαθμού με επίπτωση $\geq 5\%$ που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με Odomzo 200 mg ήταν αύξηση της λιπάσης και αύξηση της CK αίματος (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Εργαστηριακές αποκλίσεις*

Εργαστηριακή εξέταση	Όλοι οι βαθμοί συχνότητας 200 mg
Αιματολογικές παράμετροι	
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	Πολύ συχνές
Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων	Πολύ συχνές
Βιοχημικές παράμετροι	
Αυξημένη κρεατινίνη ορού	Πολύ συχνές
Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CK) ορού	Πολύ συχνές
Αυξημένη γλυκόζη αίματος	Πολύ συχνές
Αυξημένη λιπάση	Πολύ συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Πολύ συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	Πολύ συχνές
Αυξημένη αμυλάση	Πολύ συχνές
*Βάσει της χειρότερης εργαστηριακής τιμής μετά από τη θεραπεία ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο, με βαθμολόγηση κατά CTCAE έκδοση 4.03	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Σχετιζόμενα με τους μύες συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK)

Η μυϊκή τοξικότητα είναι η ανεπιθύμητη ενέργεια με τη μεγαλύτερη κλινική σημασία που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με σονιντεγκίμη και θεωρείται επίδραση της κατηγορίας των αναστολέων της μεταγωγής σήματος Hedgehog (Hh). Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, οι μυϊκοί σπασμοί ήταν οι συχνότερες "σχετιζόμενες με τους μύες" ανεπιθύμητες ενέργειες, και αναφέρθηκαν σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα Odomzo 200 mg (54%) σε σχέση με την ομάδα Odomzo 800 mg (69%).

Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) 3ου/4ου βαθμού αναφέρθηκε στο 8% των ασθενών που ελάμβαναν Odomzo 200 mg. Η πλειοψηφία των ασθενών που είχαν αυξήσεις CK 2ου βαθμού ή μεγαλύτερες ανέπτυξαν μυϊκά συμπτώματα πριν από τις αυξήσεις της CK. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι αυξήσεις στις εργαστηριακές τιμές της CK σε 2^ο βαθμό και πιο σοβαρές είχαν διάμεσο χρόνο έως την έναρξη 12,9 εβδομάδες (εύρος 2 έως 39 εβδομάδες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Odomzo και διάμεσο χρόνο έως την αποδρομή (έως την εξομάλυνση ή τον 1ο βαθμό) 12 ημέρες (95% ΔΕ 8 έως 14 ημέρες).

Ένας ασθενής που ελάμβανε Odomzo 200 mg εμφάνισε μυϊκά συμπτώματα και αυξήσεις CK πάνω από 10x ULN και χρειάστηκε ενδοφλέβια υγρά, συγκριτικά με 6 ασθενείς που ελάμβαναν Odomzo 800 mg.

Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, δεν επιβεβαιώθηκαν αναφερθέντα περιστατικά ραβδομυόλυσης (τα οποία ορίζονται ως επίπεδα CK >10πλάσια σε σχέση με τα επίπεδα προ θεραπείας ή τα αρχικά επίπεδα ή >10x ULN εάν δεν αναφέρθηκαν τα αρχικά επίπεδα συν αύξηση κατά 1,5 φορές της κρεατινίνης ορού σε σχέση με τα επίπεδα προ θεραπείας ή τα αρχικά επίπεδα). Ωστόσο, επιβεβαιώθηκε ένα αναφερθέν περιστατικό σε ασθενή που ελάμβανε θεραπεία με Odomzo 800 mg σε μία μη πιλοτική μελέτη.

Αμηνόρροια

Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, 2 (14,3%) από τις 14 γυναίκες είτε με αναπαραγωγική ικανότητα είτε σε

αναπαραγωγική ηλικία που είχαν καταστεί στειρές με απολίνωση των σαλπίγγων εμφάνισαν αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo 200 mg ή 800 mg άπαξ ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση της ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό βασίζεται σε δεδομένα από 16 ενήλικους και 60 παιδιατρικούς ασθενείς από τη μελέτη CLDE225X2104 και 16 ενήλικους και 2 παιδιατρικούς ασθενείς από τη μελέτη CLDE225C2301. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στη сонιντεγκίμη κατά τη διάρκεια της μελέτης X2104 ήταν 97 ημέρες (εύρος 34 έως 511 ημέρες) για τους ενήλικους ασθενείς και 55 ημέρες (εύρος 2 έως 289 ημέρες) για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στη сонιντεγκίμη κατά τη διάρκεια της μελέτης C2301 ήταν 2,8 μήνες (εύρος 0,4 έως 33,2 μήνες) για τους ενήλικους ασθενείς και 3,5 μήνες (εύρος 1,3 έως 5,7 μήνες) για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Η τοξικότητα της сонιντεγκίμης, όπως παρατηρήθηκε στις μελέτες C2301 και X2104 σε ενήλικες ήταν σε ευθυγράμμιση με την ήδη γνωστή σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα που έχει αναφερθεί σε ενήλικους ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Η σχετιζόμενη με τη сонιντεγκίμη τοξικότητα που αναφέρθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν στους ενήλικες, με εξαίρεση τη μειωμένη επίπτωση τοξικότητας στο μυϊκό σύστημα (π.χ. αυξήσεις της CK παρατηρήθηκαν στο 16,7% των παιδιατρικών ασθενών σε σύγκριση με το 50% για τους ενήλικες στη μελέτη X2104) και την παρατήρηση αναπτυσσικής επίδρασης μετά τον τοκετό ιδιαίτερα με την παρατεταμένη έκθεση (αναφέρθηκε με τη μορφή περιστατικών διαταραχής επιφυσιακής πλάκας φάλαγγος, συμύκνωσης του υποχονδρίου του γονάτου στην περιοχή της αυξητικής πλάκας, επιφυσιακής διαταραχής μηριαίου οστού, χονδροπάθειας και σπασίματος δοντιών).

Πρόωρη επιφυσιακή σύντηξη

Τρία περιστατικά διαταραχών επιφυσιακής αυξητικής πλάκας (ένα περιστατικό τραυματισμού του χόνδρου, ένα περιστατικό επιφυσιακής διαταραχής και ένα περιστατικό επιφυσιακού κατάγματος) αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με сонιντεγκίμη στο πλαίσιο κλινικών μελετών, ωστόσο δεν μπορεί να τεκμηριωθεί με βεβαιότητα αιτιώδης σχέση με τη сонιντεγκίμη. Πρόωρη επιφυσιακή σύντηξη αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε αναστολείς του μονοπατιού σηματοδότησης Hh (Hedgehog). Το Odomzo δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς δεδομένου ότι δεν έχει καταδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις μελέτες κλιμάκωσης της δόσης, το Odomzo χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 3000 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες και να χορηγούνται τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XJ02

Μηχανισμός δράσης

Η σονιντεγκίμπη είναι ένας από του στόματος βιοδιαθέσιμος αναστολέας του μονοπατιού της σηματοδότησης Hh. Δεσμεύεται στο Smoothened (Smo), ένα μόριο τύπου υποδοχέα που συζεύγνυται με τη G πρωτεΐνη, το οποίο ρυθμίζει θετικά το μονοπάτι Hh και τελικά ενεργοποιεί και απελευθερώνει μεταγραφικούς παράγοντες του σχετιζόμενου με το γλοΐωμα ογκογονιδίου (GLI) το οποίο επάγει την μεταγραφή των Hh γονιδίων στόχων που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση. Η ανώμαλη σηματοδότηση Hh έχει συσχετισθεί με την παθογένεση αρκετών τύπων καρκίνου συμπεριλαμβανομένου του βασικοκυτταρικού καρκινώματος (BKK). Η σονιντεγκίμπη δεσμευόμενη στο Smo θα αναστείλει τη σηματοδότηση Hh και συνεπώς θα αναστείλει τη μεταγωγή σήματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ανάλυση συγκέντρωσης της σονιντεγκίμπης στο πλάσμα-QTc έδειξε ότι το ανώτατο όριο του μονόπλευρου διαστήματος 95% για αύξηση στο QTc ήταν πάνω από 5 msec σε C_{max} σταθερής κατάστασης για τις καθημερινές δόσεις των 800 mg, το οποίο παρέχει 2,3 φορές μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα συγκριτικά με τη συνιστώμενη δόση των 200 mg. Επομένως, οι θεραπευτικές δόσεις του Odomzo δεν αναμένεται να προκαλέσουν κλινικά σημαντική παράταση του QTc. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της σονιντεγκίμπης στο πλάσμα πάνω από αυτές που επιτεύχθηκαν με τις θεραπευτικές δόσεις δεν σχετίστηκαν με απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες ή κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes).

Η ανταπόκριση του όγκου ήταν ανεξάρτητη από τη δόση του Odomzo ή τη συγκέντρωση στο πλάσμα στο δοσολογικό εύρος των 200 mg έως 800 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πραγματοποιήθηκε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης II δύο δοσολογικών επιπέδων (200 mg ή 800 mg άπαξ ημερησίως) του Odomzo σε 230 ασθενείς είτε με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (laBCC) (n=194) είτε με μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (mBCC) (n=36). Από τους 230 ασθενείς, 16 είχαν διάγνωση συνδρόμου Gorlin (15 με laBCC και 1 με mBCC). Οι ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥18 ετών) με laBCC ή mBCC, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση ή άλλες τοπικές θεραπείες, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Odomzo είτε 200 mg είτε 800 mg ημερησίως μέχρι να σημειωθεί επιδείνωση της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης σύμφωνα με τα τροποποιημένα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (mRECIST) σε ασθενείς με laBCC και σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 στους ασθενείς με mBCC, όπως καθορίστηκε από την κεντρική αναθεώρηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης, τον χρόνο έως την ανταπόκριση του όγκου και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST σε ασθενείς με laBCC και σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 στους ασθενείς με mBCC, όπως καθορίστηκε από την κεντρική αναθεώρηση.

Για τους ασθενείς με laBCC, η Σύνθετη Συνολική Ανταπόκριση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Εξέτασης (IRC) ενσωματώθηκε από τις κεντρικά αξιολογηθείσες σαρώσεις μαγνητικής τομογραφίας (MRI), τις ψηφιακές κλινικές φωτογραφίες και την ιστοπαθολογική εξέταση σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST. Για το laBCC πολλαπλές βιοψίες λαμβάνονταν κάθε φορά που η εκτίμηση της ανταπόκρισης συγγεόταν με την παρουσία εξέλκωσης, κύστης και/ή ουλοποίησης/ίνωσης στη βλάβη. Η ανταπόκριση του όγκου στη μαγνητική τομογραφία (MRI) αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST έκδοση 1.1. Η ανταπόκριση βάσει ψηφιακής κλινικής φωτογραφίας αξιολογήθηκε με τα προσαρμοσμένα κριτήρια του Παγκόσμιου

Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) [μερική ανταπόκριση (ΜΑ): $\geq 50\%$ μείωση στο άθροισμα του γινομένου κάθετων διαμέτρων (SPD) της βλάβης, πλήρης ανταπόκριση (ΠΑ): εξαφάνιση όλων των βλαβών, εξελισσόμενη νόσος: $\geq 25\%$ αύξηση στο SPD των βλαβών]. Για την σύνθετη Πλήρη Ανταπόκριση, όλα τα συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση έπρεπε να καταδεικνύουν απουσία όγκου.

Από τους 230 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, οι 79 ασθενείς συμμετείχαν στην ομάδα του Odomzo 200 mg. Από αυτούς τους 79 ασθενείς, 66 (83,5%) ήταν ασθενείς με laBCC (37 [46,8%] με επιθετική ιστολογία και 29 [36,7%] με μη επιθετική ιστολογία) και 13 (16,5%) ήταν ασθενείς με mBCC. Η διάμεση ηλικία όλων των ασθενών που έλαβαν Odomzo 200 mg ήταν 67 έτη (59,5% ήταν >65 ετών), το 60,8% ήταν άνδρες και το 89,9% ήταν Καυκάσιοι.

Η πλειοψηφία των ασθενών (laBCC 74%, mBCC 92%) είχε υποβληθεί σε προηγούμενες θεραπείες, που περιελάμβαναν χειρουργική επέμβαση (laBCC 73%, mBCC 85%), ακτινοθεραπεία (laBCC 18%, mBCC 54%) και αντινεοπλασματικές θεραπείες (laBCC 23%, mBCC 23%).

Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την κεντρική εξέταση και την αξιολόγηση του τοπικού ερευνητή παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Επισκόπηση αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την κεντρική εξέταση και την αξιολόγηση του τοπικού ερευνητή κατά FAS^a

	Odomzo 200 mg	
	Κεντρική εξέταση laBCC N=66	Τοπικός ερευνητής laBCC N=66
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% ΔΕ	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση, n (%)		
Πλήρης ανταπόκριση	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Μερική ανταπόκριση	34 (51,5)	41 (62,1)
Σταθεροποίηση της νόσου	23 (34,8)	13 (19,7)
Εξέλιξη της νόσου	1 (1,5)	1 (1,5)
Άγνωστη	5 (7,6)	5 (7,6)
Χρόνος έως την ανταπόκριση του όγκου (μήνες)		
Διάμεση τιμή	4,0	2,5
95% ΔΕ	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Διάρκεια της ανταπόκρισης		
Αρ. συμβάντων*	11	22
Αρ. διαγραφών	26	25
Διάμεση τιμή (μήνες)	26,1	15,7
95% ΔΕ	(ΔΥ)	(12,0, 20,2)
Πιθανότητα απουσίας συμβάντων (%), (95% ΔΕ)		
6 μήνες	86,4 (67,7, 94,7))	89,8 (74,8, 96,1)
9 μήνες	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 μήνες	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Αρ. συμβάντων*	16	28
Αρ. διαγραφών	50	38
Διάμεση τιμή (μήνες)	22,1	19,4
95% ΔΕ	(ΔΥ)	(16,6, 23,6)
Πιθανότητα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (%), (95% ΔΕ)		
6 μήνες	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 μήνες	82,0 (66,7, 90,7)	76,0 (60,7, 85,4)

^a Το σύνολο πλήρους ανάλυσης περιελάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς (πληθυσμός πρόθεσης θεραπείας).

^b Η χρήση μόνο της αρνητικής ιστολογίας για τον καθορισμό των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση σε άλλες μεταβλητές (MRI ή φωτογραφία) κατέληξε στο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 21,2%.

*Το συμβάν αναφέρεται στην εξέλιξη της νόσου ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.

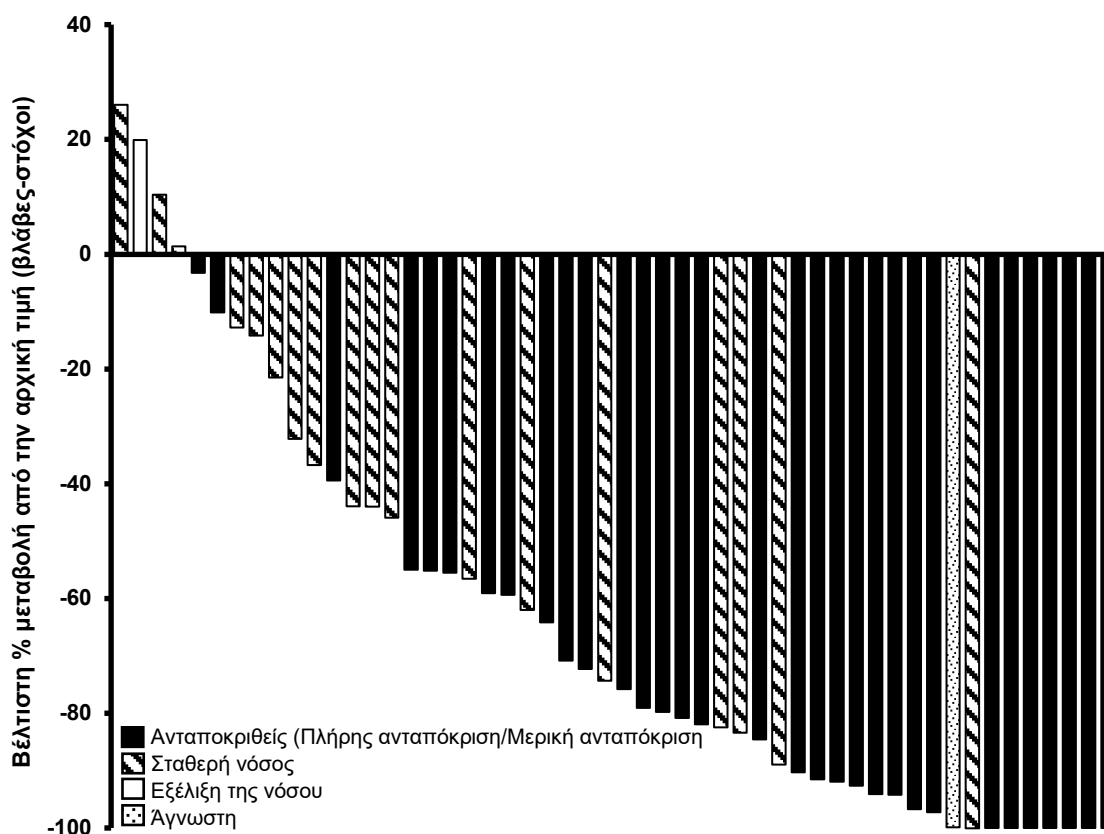
FAS: Σύνολο πλήρους ανάλυσης

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης.

ΔΥ: δεν υπολογίζεται

Το διάγραμμα 1 δείχνει τη βέλτιστη μεταβολή στο μέγεθος της βλάβης-στόχου για κάθε ασθενή με laBCC στη δόση των 200 mg σύμφωνα με την κεντρική εξέταση.

Διάγραμμα 1 Βέλτιστη μεταβολή από την αρχική τιμή στις βλάβες-στόχους των ασθενών με laBCC σύμφωνα με την εκτίμηση της κεντρικής εξέτασης κατά FAS



Οι αναφερθείσες από τον ασθενή εκβάσεις αξιολογήθηκαν ως διερευνητικό καταληκτικό σημείο χρησιμοποιώντας το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής με Καρκίνο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ-C30) και τη σχετιζόμενη με τον καρκίνο της κεφαλής και του αυχένα ενότητα (H&N35).

Η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισε σταθεροποίηση και/ή βελτίωση στα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα, στη λειτουργικότητα και την κατάσταση της υγείας. Ο χρόνος έως την επιδείνωση στις προκαθορισμένες κλίμακες PRO (ο οποίος αντιστοιχεί σε επιδείνωση >10 σημείων χωρίς επακόλουθη βελτίωση) ουσιαστικά απεικόνισε την εκτιμηθείσα PFS.

Στην πιλοτική μελέτη, 29,1% των ασθενών διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των

αποτελεσμάτων των μελετών με το Odomzo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της сонιντεγκίμπης έχει μελετηθεί σε δύο κλινικές μελέτες σε συνολικά 62 παιδιατρικούς ασθενείς. Η μελέτη CLDE225X2104 ήταν μια μελέτη Φάσης I/II της сонιντεγκίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μυελοβλάστωμα ή άλλους καρκινικούς όγκους που εξαρτώνται δυνητικά από το μονοπάτι σηματοδότησης Hedgehog (Hh) και σε ενήλικους ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό μυελοβλάστωμα. Η μελέτη CLDE225C2301 ήταν μια Φάσης II, πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής χορήγησης, ενός σκέλους για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της сонιντεγκίμπης από του στόματος σε ασθενείς με υποτροπιάζον μυελοβλάστωμα με ενεργοποίηση του Hh. Τα αποτελέσματα δείχνουν έλλειψη σημαντικής αποτελεσματικότητας παρά τη στρατηγική εμπλουτισμού με εστίαση στο μυελοβλάστωμα με ενεργοποίηση του Hh.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης Odomzo (100 mg έως 3000 mg) χωρίς τροφή σε ασθενείς με καρκίνο, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν από 2 έως 4 ώρες. Η сонιντεγκίμπη εμφάνισε αυξήσεις ανάλογες της δόσης στην AUC και τη C_{max} για το δοσολογικό εύρος από 100 mg έως 400 mg, αλλά αυξήσεις λιγότερο ανάλογες της δόσης για πάνω από 400 mg. Δεν υπήρξαν ενδείξεις μεταβολής της κάθαρσης με επαναλαμβανόμενη χορήγηση βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού και η εκτιμώμενη συσσώρευση σε σταθερή κατάσταση ήταν 19-πλάσια ανεξαρτήτως δόσης. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου 4 μήνες μετά την έναρξη της сонιντεγκίμπης. Η μέση σταθερή κατάσταση C_{trough} για τα 200 mg ήταν 830 ng/ml (εύρος από 200 έως 2400 ng/ml) στους ασθενείς με καρκίνο. Συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας, η C_{max} και η AUC του Odomzo 800 mg αυξήθηκαν κατά 7,8- και 7,4-φορές, αντίστοιχα, όταν η δόση χορηγήθηκε με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, η C_{max} και η AUC του Odomzo 200 mg αυξήθηκαν 2,8- και 3,5-φορές, αντίστοιχα, όταν η δόση χορηγήθηκε με ένα ελαφρύ γεύμα. Σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, η C_{max} και η AUC του Odomzo 200 mg αυξήθηκαν κατά 1,8- και 1,6-φορές, αντίστοιχα, όταν ένα μέτριο γεύμα λήφθηκε 2 ώρες πριν τη χορήγηση. Ένα μέτριο γεύμα λαμβανόμενο 1 ώρα μετά τη χορήγηση του Odomzo 200 mg παρείχε παρόμοια έκθεση σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού 351 ασθενών που έλαβαν από του στόματος δόσεις Odomzo σε δοσολογικό εύρος από 100 mg έως 3000 mg, ο φαινόμενος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης (V_{ss}/F) ήταν 9170 λίτρα. Το επίπεδο σταθερής κατάστασης της сонιντεγκίμπης στο δέρμα ήταν 6 φορές υψηλότερο συγκριτικά με το πλάσμα.

Η сонιντεγκίμπη δεσμευόταν ισχυρά στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (ανθρώπινη λευκωματίνη ορού και άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη) *in vitro* (>97%) και η δέσμευση δεν ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση από 1 ng/ml έως 2500 ng/ml.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η сонιντεγκίμπη δεν είναι υπόστρωμα της P-gp, της BCRP ή της πρωτεΐνης πολλαπλής αντίστασης 2 (MRP2). Η сонιντεγκίμπη δεν ανέστειλε τους κορυφαίους μεταφορείς εκροής, P-gp ή MRP2, τους ηπατικούς μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 ή OATP1B3, τους νεφρικούς μεταφορείς πρόσληψης οργανικών ανιόντων OAT1 και OAT3 ή τους μεταφορείς πρόσληψης οργανικών κατιόντων OCT1 ή OCT2 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Βιομετασχηματισμός

Η сонιντεγκίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η αμετάβλητη сонιντεγκίμπη αντιπροσώπευε το 36% της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία και ο μείζων μεταβολίτης στην κυκλοφορία (45% της γονικής έκθεσης) που εντοπίστηκε στο πλάσμα είναι το προϊόν υδρόλυσης της сонιντεγκίμπης και είναι φαρμακολογικά ανενεργός. Όλοι οι μεταβολίτες θεωρήθηκαν 4 έως 90 φορές λιγότερο ισχυροί από την сонιντεγκίμπη.

Αποβολή

Η σονιντεγκίμπη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως από την ηπατική οδό με το 93,4% της χορηγηθείσας δόσης να ανευρίσκεται στα κόπρανα και το 1,95% να ανευρίσκεται στα ούρα. Η αμετάβλητη σονιντεγκίμπη στα κόπρανα αντιπροσώπευε το 88,7% της χορηγηθείσας δόσης και δεν ήταν ανιχνεύσιμη στα ούρα. Η ημιζωή αποβολής ($t_{1/2}$) της σονιντεγκίμπης που εκτιμήθηκε από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού ήταν περίπου 28 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της σονιντεγκίμπης εξετάστηκε σε άτομα με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A, n=8), μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B, n=8) ή σοβαρή (Child-Pugh κατηγορία C, n=9) ηπατική δυσλειτουργία και σε 8 υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η C_{max} της σονιντεγκίμπης μετά από εφάπαξ από του στόματος λαμβανόμενη δόση 800 mg ήταν 20%, 21% και 60% μικρότερη στην ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η AUC_{inf} της σονιντεγκίμπης ήταν 40%, 22% και 8% μικρότερη, αντίστοιχα. Η AUC_{last} ήταν 35% μικρότερη στην ήπια ηπατική δυσλειτουργία 14% υψηλότερη στη μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 23% μικρότερη στην σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη συστηματική έκθεση στη σονιντεγκίμπη δεν έχει μελετηθεί. Δεδομένου ότι η σονιντεγκίμπη δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς, δεν αναμένεται καμία μεταβολή στη συστηματική έκθεση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξε σημαντική επίδραση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης >27 ml/λεπτό) στη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της σονιντεγκίμπης, υποδηλώνοντας ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Επίδραση της ηλικίας, του βάρους και του φύλου

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας (μελετηθέν εύρος από 20-93 έτη, μέσος όρος 61 έτη), του σωματικού βάρους (μελετηθέν εύρος 42-181 kg, μέσο βάρος 77 kg), του φύλου ή της κάθαρσης της κρεατινίνης (μελετηθέν εύρος 27,3-290 ml/λεπτό, μέση κάθαρση 92,9 ml/λεπτό) στη συστηματική έκθεση στη σονιντεγκίμπη.

Επίδραση εθνικότητας

Η C_{max} και η AUC_{inf} της σονιντεγκίμπης σε υγιή άτομα Ιαπωνικής καταγωγής ήταν 1,56 και 1,68-φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, σε σχέση με αυτή που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα Δυτικής καταγωγής για την εφάπαξ δόση των 200 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η σονιντεγκίμπη αξιολογήθηκε σε αρουραίους και σκύλους.

Γενική τοξικολογία

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών της σονιντεγκίμπης μπορεί να αποδοθεί στον φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της στα αναπτυξιακά μονοπάτια και οι επιδράσεις στους αρουραίους και τους σκύλους ήταν παρόμοιες. Οι περισσότερες επιδράσεις σημειώθηκαν κοντά στις προβλεπόμενες ανθρώπινες εκθέσεις. Οι επιδράσεις αυτές που παρατηρήθηκαν σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις περιλαμβάνουν την σύγκλιση της αυξητικής ζώνης των οστών, επιδράσεις στην ανάπτυξη των οδόντων, επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία αναπαραγωγική οδό, ατροφία των θυλάκων των τριχών με αλωπεκία, γαστρεντερική τοξικότητα με απώλεια σωματικού βάρους και επιδράσεις στους λεμφαδένες. Σε εκθέσεις πολύ υψηλότερες από την κλινική έκθεση, ένα επιπλέον όργανο-στόχος ήταν οι νεφροί.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την σονιντεγκίμπη, αλλά η σονιντεγκίμπη δεν ήταν γονιδιοτοξική σε μελέτες που διεξήχθησαν *in vitro* και *in vivo*.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η σονιντεγκίμπη αποδείχθηκε εμβρυοτοξική στους κονίκλους, όπως προκύπτει από την αποβολή και/ή την πλήρη απορρόφηση των εμβρύων και την τερατογένεση που οδήγησε σε σοβαρές δυσπλασίες σε πολύ χαμηλή έκθεση. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν δυσπλασίες των σπονδύλων, των άκρων και των δακτύλων, σοβαρές κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες και άλλες σοβαρές ανωμαλίες του άξονα. Η εμβρυοτοξικότητα στους κονίκλους παρατηρήθηκε επίσης σε πολύ χαμηλή έκθεση της μητέρας. Σε θήλεις αρουραίους παρατηρήθηκε μειωμένη γονιμότητα σε χαμηλή έκθεση. Για τους άρρενες αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με σονιντεγκίμπη, έκθεση περίπου 2πλάσια της κλινικής έκθεσης δεν επηρέασε την ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Κροσποδιβόνη (Τύπου Α)
Λακτόζη μονοϋδρική
Στεατικό μαγνήσιο
Πολοξαμερή (188)
Οξειδίο του πυριτίου, κolloειδές άνυδρο
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Οξειδίο σιδήρου, ερυθρό (E172)
Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Μέλαν οξειδίο σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Κόμμεα λάκκας

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 x 1 σκληρό καψάκιο σε διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης από PCTFE/PVC/Alu.

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 10 είτε 30 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Αυγούστου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 μάιος 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από το λανσάρισμα σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συμφωνήσει τα κάτωθι με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές:

- Το εθνικό τμήμα του DHPC
- Τη μεθοδολογία της συλλογής πληροφοριών για τη χρήση του Odomzo και τη συμμόρφωση με το πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης για τις κηφίσεις και την αποτελεσματικότητά του
- Τη μορφή και το περιεχόμενο του υλικού για τον Επαγγελματία υγείας και τον ασθενή

Ο ΚΑΚ θα διανείμει μια επιστολή Απευθείας Επικοινωνία προς Επαγγελματίες Υγείας κατά το λανσάρισμα του προϊόντος, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Ένα βασικό κείμενο όπως συμφωνηθεί με την CHMP
- Εθνικές ειδικές απαιτήσεις όπως συμφωνηθούν με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές σχετικά με:
 - Την διανομή του προϊόντος
 - Μέτρα για την διασφάλιση ότι όλες οι απαραίτητες ενέργειες θα έχουν γίνει πριν από την συνταγογράφηση και τη διανομή του Odomzo

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίζει αδιαλείπτως ότι όλοι οι ιατροί που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Odomzo θα έχουν προμηθευτεί τα εξής:

- Πληροφορίες του προϊόντος
- Εκπαιδευτικό υλικό του επαγγελματία υγείας
- Κάρτα υπενθύμισης του επαγγελματία υγείας
- Εκπαιδευτικό υλικό του ασθενούς
- Κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό του επαγγελματία υγείας για το Odomzo θα πρέπει να περιέχει τα κάτωθι βασικά στοιχεία:

- Την περίληψη των βασικών στοιχείων του Odomzo, την εγκεκριμένη ένδειξη και δοσολογία
- Την αναγκαιότητα να ενημερώνει τους ασθενείς για τους κινδύνους τερατογένεσης που σχετίζονται με το Odomzo και την ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου
- Την περιγραφή του προγράμματος αποφυγής εγκυμοσύνης και την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση το φύλο και την αναπαραγωγική ικανότητα
- Πληροφορίες για τις συνιστώμενες μεθόδους αντισύλληψης και για τις γυναίκες και για τους άνδρες
- Τις υποχρεώσεις του επαγγελματία υγείας σχετικά με την συνταγογράφηση του Odomzo
- Τις συμβουλές ασφάλειας για τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα
- Τις συμβουλές ασφάλειας για τους άνδρες
- Τις απαιτήσεις σε περίπτωση εγκυμοσύνης
- Την ενημέρωση των ασθενών ότι δεν θα πρέπει να γίνουν αιμοδότες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo και για τουλάχιστον 20 μήνες μετά την τελευταία δόση τους
- Κατάλογο ελέγχου για τον επαγγελματία υγείας που διασφαλίζει ότι οι ασθενείς έλαβαν την κατάλληλη καθοδήγηση
- Την ανάγκη να διασφαλίζει ότι όλοι οι ασθενείς συμπληρώνουν και υπογράφουν το Έντυπο Πιστοποίησης της Καθοδήγησης του Odomzo το οποίο πρέπει να υπάρχει στο εκπαιδευτικό υλικό του επαγγελματία υγείας
- Την αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών

Το εκπαιδευτικό υλικό του ασθενούς για το Odomzo θα πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτωθι βασικά στοιχεία:

- Πληροφόρηση για τους ασθενείς για τους κινδύνους τερατογένεσης που σχετίζονται με το Odomzo και την ανάγκη αποφυγής της έκθεσης του εμβρύου
- Την ανάγκη κατάλληλης αντισύλληψης και τον ορισμό της κατάλληλης αντισύλληψης
- Εθνικές ή άλλες ισχύουσες ειδικές ρυθμίσεις για την εκτέλεση μιας συνταγής του Odomzo
- Να μην δίνεται το Odomzo σε κανένα άλλο άτομο και πληροφορίες για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος που έχει περισσέψει και για την ανάγκη να φυλάσσονται τα καψάκια του Odomzo σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά
- Ότι ο ασθενής δεν θα πρέπει να γίνει αιμοδότης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 μήνες μετά την τελευταία δόση του
- Ότι η ασθενής δεν θα πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 μήνες μετά την τελευταία δόση της
- Ότι ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνει τον επαγγελματία υγείας για οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια
- Πληροφορίες για τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα
- Πληροφορίες για άνδρες

Η κάρτα υπενθύμισης του επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτωθι βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες για τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα
- Πληροφορίες για τους άνδρες
- Την ανάγκη να προτρέπουν τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στον θεράποντα επαγγελματία υγείας την περίπτωση εικαζόμενης εγκυμοσύνης σε γυναίκα ασθενή ή σε γυναίκα σύντροφο άνδρα ασθενούς
- Υπενθύμιση των ασθενών να επιστρέφουν τα αχρησιμοποίητα καψάκια στο τέλος της θεραπείας (η απόρριψη θα εξαρτηθεί από τις κατά τόπους διατάξεις)
- Υπενθύμιση των ασθενών να μην γίνονται αιμοδότες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 μήνες μετά την τελευταία δόση

Η κάρτα υπενθύμισης του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει τα κάτωθι βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες για τους ασθενείς αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης τον σχετιζόμενο με το Odomzo και την ανάγκη να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου
- Να μην γίνουν αιμοδότες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 20 μήνες μετά την τελευταία δόση
- Πληροφορίες για τις γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα
- Πληροφορίες για τους άνδρες
- Να επιστρέψουν τα αχρησιμοποίητα καψάκια στο τέλος της θεραπείας (η απόρριψη θα εξαρτηθεί από τις κατά τόπους διατάξεις)
- Τηλεφωνικούς αριθμούς εκτάκτου ανάγκης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Odomzo 200 mg σκληρά καψάκια
σονιντεγκίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg σονιντεγκίμπης (ως φωσφονική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια

10 x 1 σκληρό καψάκιο
30 x 1 σκληρό καψάκιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Μη συνθλίβετε, ανοίγετε ή μασάτε το καψάκιο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κίνδυνος σοβαρών συγγενών ανωμαλιών.
Μη χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης του Odomzo.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1030/001 10 σκληρά καψάκια
EU/1/15/1030/002 30 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Odomzo 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Οdomzo 200 mg καψάκια
σονιντεγκίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Odomzo 200 mg σκληρά καψάκια σονιντεγκίμπη

Το Odomzo μπορεί να προκαλέσει σοβαρές εκ γενετής ανωμαλίες. Μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο του εμβρύου πριν από τη γέννησή του ή αμέσως μετά τη γέννησή του. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος στο διάστημα που λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες αντισύλληψης που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Odomzo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Odomzo
3. Πώς να πάρετε το Odomzo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Odomzo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Odomzo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Odomzo

Το Odomzo περιέχει τη δραστική ουσία σονιντεγκίμπη. Είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο.

Ποια είναι η χρήση του Odomzo

Το Odomzo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μια μορφή καρκίνου του δέρματος η οποία ονομάζεται βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει επεκταθεί τοπικά και δεν μπορεί να θεραπευτεί με χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

Πώς δρα το Odomzo

Η φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων ρυθμίζεται από ποικίλα χημικά σήματα. Στους ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, παρατηρούνται αλλαγές στα γονίδια που ρυθμίζουν ένα μέρος αυτής της διαδικασίας που είναι γνωστή ως «σηματοδοτικό μονοπάτι hedgehog». Αυτές οι αλλαγές στα σήματα κάνουν τα καρκινικά κύτταρα να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Odomzo δρα αναστέλλοντας αυτή τη διαδικασία, σταματώντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και τη δημιουργία νέων κυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Odomzo

Διαβάστε τις ειδικές οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας, ιδιαίτερα αυτές που αφορούν τις επιδράσεις του Odomzo στα αγέννητα μωρά.

Διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες του φυλλαδίου ασθενούς και της κάρτας υπενθύμισης που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Μην πάρετε το Odomzo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη συνιντεγκίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Αυτό διότι το Odomzo μπορεί να προκαλέσει βλάβη ή θάνατο στο αγέννητο μωρό σας (βλ. παράγραφο “Κύηση”).
- σε περίπτωση που θηλάζετε. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν είναι γνωστό αν το Odomzo μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα σας και να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας (βλ. παράγραφο “Θηλασμός”).
- Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος αλλά δεν μπορείτε ή δεν θέλετε να ακολουθήσετε τα απαραίτητα αντισυλληπτικά μέτρα που αναφέρονται στο Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης.

Μην πάρετε το Odomzo εάν ισχύει για εσάς οτιδήποτε από τα παραπάνω. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Odomzo.

Επιπλέον πληροφορίες για τα παραπάνω σημεία μπορούν να βρεθούν στις παραγράφους “Κύηση”, “Θηλασμός”, “Γονιμότητα” και “Αντισύλληψη για γυναίκες και άνδρες”.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Το Odomzo μπορεί να προκαλέσει μυϊκά προβλήματα. Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Odomzo εάν έχετε ιστορικό μυϊκών κραμπών ή αδυναμίας ή εάν παίρνετε άλλα φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα (π.χ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης) ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο μυϊκών προβλημάτων. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας **αμέσως** εάν οι μύες σας πονούν ή εάν έχετε αδικαιολόγητες μυϊκές κράμπες ή μυϊκή αδυναμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo. Ο γιατρός σας μπορεί να πρέπει να αλλάξει τη δόση σας ή να σταματήσει τη θεραπεία σας προσωρινά ή μόνιμα.
- Δεν θα πρέπει να δωρίζετε αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo και για 20 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας.
- Εάν είστε άνδρας, δεν θα πρέπει να κάνετε δωρεά σπέρματος οποιαδήποτε χρονική στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.
- Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά το δέρμα σας για ένα άλλο είδος καρκίνου που ονομάζεται ακανθοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος. Δεν είναι γνωστό εάν ο ακανθοκυτταρικός καρκίνος του δέρματος μπορεί να σχετίζεται με τη θεραπεία με Odomzo. Συνήθως αυτός ο τύπος καρκίνου εμφανίζεται σε δέρμα που έχει υποστεί σοβαρές βλάβες από τον ήλιο, δεν κάνει μεταστάσεις και δεν μπορεί να θεραπευτεί. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε αλλαγές στο δέρμα σας.
- Μην δίνετε ποτέ αυτό το φάρμακο σε οποιονδήποτε άλλο. Θα πρέπει να επιστρέψετε τα αχρησιμοποίητα καψάκια στο τέλος της θεραπείας σας. Συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για το πού να επιστρέψετε τα καψάκια.

Αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo.

Ο γιατρός σας θα κάνει αιματολογικές εξετάσεις πριν από τη θεραπεία και πιθανόν κατά τη διάρκεια της θεραπείας επίσης. Οι εξετάσεις αυτές θα ελέγχουν την υγεία των μυών σας μετρώντας τα επίπεδα ενός ενζύμου στο αίμα σας που ονομάζεται κρεατινοφωσφοκινάση.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Το Odomzo δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Με αυτό το φάρμακο παρατηρήθηκαν προβλήματα στην ανάπτυξη των δοντιών και των οστών. Το Odomzo μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη των οστών σε παιδιά και εφήβους. Ο κίνδυνος αυτός υφίσταται ακόμη και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Άλλα φάρμακα και Odomzo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το Odomzo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Odomzo ή να κάνουν πιθανότερη την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- φάρμακα όπως οι στατίνες και τα παράγωγα του φιμπρικού οξέος που χρησιμοποιούνται για τη

θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης και λιπιδίων

- βιταμίνη Β3, επίσης γνωστή ως νιασίνη
- φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η μιτοξανδρόνη, η ιρινοτεκάνη ή η τοποτεκάνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου ή άλλων νοσημάτων όπως σοβαρών παθήσεων των αρθρώσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα) και της ψωρίασης
- φάρμακα όπως η τελιθρομυκίνη, η ριφαμπικίνη ή η ριφαμπουτίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- φάρμακα όπως η κετοконаζόλη (δεν συμπεριλαμβάνονται τα σαμπουάν και οι κρέμες), η ιτρακοναζόλη, η ποζακοναζόλη ή η βορικοναζόλη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- φάρμακα όπως η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία παρασιτικών λοιμώξεων καθώς και άλλων νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ο ερυθριματώδης λύκος
- φάρμακα όπως η ριτοναβίρη, η σακουιναβίρη ή η ζιδοβουδίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του AIDS ή HIV
- φάρμακα όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη ή η φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων
- ένα φάρμακο που ονομάζεται νεφαζοδόνη και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- ένα φάρμακο που ονομάζεται πενικιλλαμίνη και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
- ένα φυτικό φάρμακο που ονομάζεται βότανο St. John (επίσης γνωστό ως *υπερικόν το διάτρητον*) το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Odomzo.

Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή ή μπορεί να πρέπει να τα αποφύγετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Odomzo. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να σας συνταγογραφήσει ένα εναλλακτικό φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Odomzo, θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν σας έχουν συνταγογραφήσει κάποιο άλλο φάρμακο το οποίο δεν παίρνατε πριν.

Κύηση

Μην πάρετε το Odomzo εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας ή σε διάστημα 20 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας. Πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Odomzo και πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος ή υποψιάζεστε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Το Odomzo μπορεί να προκαλέσει σοβαρές εκ γενετής ανωμαλίες στο μωρό σας ή να οδηγήσει στο θάνατο του αγέννητου μωρού σας. Οι ειδικές οδηγίες (το Πρόγραμμα Αποφυγής Εγκυμοσύνης του Odomzo) που σας έδωσε ο γιατρός σας περιέχει πληροφορίες κυρίως για τις επιδράσεις του Odomzo στα αγέννητα μωρά.

Θηλασμός

Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας ή στο διάστημα 20 μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας. Δεν είναι γνωστό εάν το Odomzo μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα σας και να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας

Γονιμότητα

Το Odomzo μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν προγραμματίζετε να αποκτήσετε παιδιά στο μέλλον.

Αντισύλληψη για γυναίκες και άνδρες

Γυναίκες

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Odomzo, ρωτήστε τον γιατρό σας εάν είστε ικανή να μείνετε έγκυος, ακόμα και εάν η περίοδός σας έχει σταματήσει (εμμηνόπαυση). Είναι σημαντικό να ελέγξετε με τον γιατρό σας το αν υπάρχει ο κίνδυνος να μείνετε έγκυος.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος:

- πρέπει να λαμβάνετε προφυλάξεις ώστε να μην μείνετε έγκυος στο διάστημα που λαμβάνετε Odomzo,
- πρέπει να χρησιμοποιείτε 2 μεθόδους αντισύλληψης, μία μέθοδο υψηλής αποτελεσματικότητας και μία μέθοδο φραγμού (βλέπε τα παραδείγματα που ακολουθούν) κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo,
- πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτή την αντισύλληψη για 20 μήνες μετά τη διακοπή της λήψης του Odomzo διότι ίχνη του φαρμάκου παραμένουν στον οργανισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποια είναι η καλύτερη μέθοδος αντισύλληψης για εσάς.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια μέθοδο υψηλής αποτελεσματικότητας, όπως είναι:

- η ενδομήτρια συσκευή ("το σπирάλ")
- η χειρουργική στείρωση.

Πρέπει να χρησιμοποιείτε επίσης μία μέθοδο φραγμού, όπως είναι:

- το προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει)
- το διάφραγμα (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει)

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε τεστ εγκυμοσύνης:

- τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας – για να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε ήδη έγκυος
- κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα 20 μηνών μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- πιστεύετε ότι η αντισύλληψή σας απέτυχε για οποιονδήποτε λόγο
- σταμάτησε η περίοδός σας
- σταματήσατε να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη
- πρέπει να αλλάξετε αντισύλληψη

Άνδρες

Κατά τη διάρκεια της λήψης του Odomzo χρησιμοποιείτε πάντοτε προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν υπάρχει) όταν κάνετε σεξ με γυναίκα σύντροφο, ακόμα και εάν έχετε υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου. Πρέπει να συνεχίσετε να το κάνετε αυτό για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος στο διάστημα που παίρνετε Odomzo και στο διάστημα 6 μηνών μετά το τέλος της θεραπείας σας.

Δεν θα πρέπει να δωρίσετε σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Odomzo δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες.

Το Odomzo περιέχει λακτόζη

Το Odomzo περιέχει λακτόζη (σάκχαρο γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Odomzo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Λήψη του φαρμάκου

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg (1 καψάκιο) την ημέρα.

- Μην τρώτε για 2 ώρες πριν από τη λήψη του Odomzo και για 1 ώρα μετά.
- Παίρνετε το καψάκίο σας την ίδια περίπου ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να πάρετε το φάρμακό σας.
- Καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο. Μην ανοίγετε, μασάτε ή θρυμματίζετε το καψάκιο. Πρέπει να αποφεύγεται κάθε επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου διότι μπορεί να έχει επιβλαβείς επιδράσεις.

Μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Εάν κάνετε εμετό αφού έχετε καταπιεί το καψάκιο, μην πάρετε επιπλέον καψάκια έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Odomzo

Συνεχίστε να παίρνετε το Odomzo για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το διάστημα που πρέπει να παίρνετε το Odomzo, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Odomzo από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερο Odomzo από όσο θα έπρεπε, ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας το φάρμακο, τη συσκευασία του και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Odomzo

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση του Odomzo, πάρτε την μόλις το αντιληφθείτε. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από έξι ώρες από την ώρα που θα έπρεπε να την έχετε πάρει, τότε πάρτε την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Odomzo

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Odomzo εάν δεν μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Odomzo μπορεί να προκαλέσει σοβαρές εκ γενετής ανωμαλίες. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλ. "Κύηση", "Θηλασμός" "Γονιμότητα" και "Αντισύλληψη για γυναίκες και άνδρες" στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες).

Σταματήστε να παίρνετε το Odomzo και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα καθώς θα μπορούσαν να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη ή τον φάρυγγα
- σοβαρό κνησμό του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή καντήλες.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- σοβαρές μυϊκές κράμπες, μυϊκό πόνο ή μυϊκή αδυναμία. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία ενός προβλήματος που ονομάζεται ραβδομυόλυση, το οποίο περιλαμβάνει την αποδόμηση του μυϊκού ιστού.
- σκουρόχρωμα ούρα, μειωμένο όγκο ούρων ή καθόλου ούρα. Αυτά θα μπορούσαν να είναι σημεία αποδόμησης των μυϊκών ινών, που είναι επιβλαβής για τους νεφρούς σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- μυϊκές κράμπες, μυϊκός πόνος, πόνος στα οστά, τους συνδέσμους και τους τένοντες
- απουσία εμμηνου ρήσεως
- διάρροια ή καούρα
- μειωμένη όρεξη
- πονοκέφαλος
- διαταραγμένη αίσθηση γεύσης ή παράξενη γεύση στο στόμα
- πόνος στην κοιλιά
- ναυτία
- έμετος
- κνησμός
- τριχόπτωση
- κόπωση
- πόνος
- απώλεια βάρους.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- στομαχικές διαταραχές ή δυσπεψία
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- ανώμαλη τριχοφυία
- δίψα, χαμηλή ποσότητα ούρων, απώλεια βάρους, ξηρό δέρμα με έξαψη, ευερεθιστότητα (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων υγρών στο σώμα, τα οποία είναι γνωστά ως αφυδάτωση)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Odomzo, μπορεί επίσης να έχετε ορισμένα **μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις**. Αυτά μπορεί να προειδοποιήσουν τον γιατρό σας για πιθανές αλλαγές στη λειτουργία ορισμένων οργάνων του σώματός σας, όπως για παράδειγμα:

- υψηλά επίπεδα των ακόλουθων ενζύμων: κρεατινοφωσφοκινάσης (λειτουργία των μυών), λιπάσης και/ή αμιλάσης (λειτουργία του παγκρέατος), αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) (λειτουργία του ήπατος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης (λειτουργία των νεφρών)
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (γνωστά ως υπεργλυκαιμία)
- χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (χρειάζεται για τη μεταφορά του οξυγόνου στο αίμα)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Odomzo

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στις κυψέλες μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
- Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Odomzo

- Η δραστική ουσία είναι η сонιντεγκίμπη (ως φωσφορική). Κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg сонιντεγκίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενα καψακίου: κροσποβιδόνη τύπου Α, μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2, «Το Odomzo περιέχει λακτόζη»), στεατικό μαγνήσιο, πολοξαμερή 188, οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο, λαουρυλοθειικό νάτριο.
 - Περίβλημα καψακίου: ζελατίνη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου(E171).
 - Μελάνι εκτύπωσης: μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520), κόμμεα λάκκας.

Εμφάνιση του Odomzo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα καψάκια Odomzo 200 mg είναι ροζ χρώματος και αδιαφανή. Φέρουν εντύπωμα με "SONIDEGIB 200MG" και "NVR".

Το Odomzo παρέχεται σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης οι οποίες περιέχουν 10 x 1 καψάκιο. Διατίθεται σε συσκευασίες των 10 και 30 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: +49 21 440 39 90

Nederland

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Στο πλαίσιο του Προγράμματος Πρόληψης Εγκυμοσύνης του Odomzo, όλοι οι ασθενείς θα λάβουν:

- Έντυπο Ασθενούς
- Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε σε αυτά τα έγγραφα για περαιτέρω πληροφορίες.