

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Odomzo 200 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 200 mg sonidegiibi (*Sonidegibum*) (fosfaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 38,6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Valget kuni peaaegu valget graanulitega pulbrit sisaldav läbipaistmatu roosa kõvakapsel, mille kaanele on musta tindiga trükitud „NVR” ja kehale musta tindiga „SONIDEGIB 200MG”.

Kapsli suurus on „Suurus #00” (mõõdud 23,3 x 8,53 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Odomzo on näidustatud täiskasvanute raviks, kellel on lokaalselt kaugelearenenud basaarakuline kartsinoom, mille korral on kirurgiline ravi või kiiritusravi sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Odomzo't tohib määrata ja ravi peab toimuma ainult kinnitatud näidustuse ravikogemusega erialaarsti järelevalve all.

Annustamine

Sonidegiibi soovitatav annus on 200 mg suukaudselt.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni on märgata kliinilist kasu või kuni tekib vastuvõetamatu toksilisus.

Annuse muutmine kreatiinkinaasi (CK) väärtuse tõusu ja lihastega seotud kõrvaltoimete tõttu

CK väärtuse tõusu ja lihastega seotud kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja Odomzo'ga ravi ajutiselt katkestada ja/või annust vähendada.

Tabelis 1 on toodud kokkuvõtte Odomzo'ga ravi katkestamise ja/või annuse vähendamise soovitustest sümptomaatilise CK väärtuse tõusu ja lihastega seotud kõrvaltoimete (nagu müalgia, müopaatia ja/või spasm) korral.

Tabel 1 Annuse muutmise soovitused ja tegevusjuhised sümptomaatilise CK väärtuse tõusu ja lihastega seotud kõrvaltoimete korral

CK tõusu raskusaste	Annuse muutmise soovitused* ja tegevusjuhised
<p>1. raskusaste [CK tõus >ULN – 2,5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jätkata ravi sama annusega ja kontrollida CK taset üks kord nädalas kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni ning seejärel üks kord kuus. Jälgida lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. • Kontrollida regulaarselt neerufunktsiooni (seerumi kreatiniinisaldust) ja tagada patsiendi piisav hüdratsioon.
<p>2. raskusaste ilma neerukahjustuseta (seerumi Cr ≤ ULN) [CK tõus >2,5 x ULN - 5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Katkestada ravi ja kontrollida CK taset üks kord nädalas kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni. • Jälgida lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Pärast seda alustada ravi uuesti sama annusega ja seejärel mõõta CK taset üks kord kuus. • Kontrollida regulaarselt neerufunktsiooni (seerumi kreatiniinisaldust) ja tagada patsiendi piisav hüdratsioon. • Sümptomite taastekkimisel katkestada ravi kuni ravieelse seisundi taastumiseni. Alustada uuesti sonidegiibi manustamist annuses 200 mg ülepäeviti ja järgida samu jälgimissoovitusi. Kui sümptomid püsivad hoolimata ravimi manustamisest ülepäeviti, kaaluda ravi lõpetamist.
<p>3. või 4. raskusaste ilma neerukahjustuseta (seerumi Cr ≤ ULN) [3. raskusaste (CK tõus >5 x ULN - 10 x ULN)] [4. raskusaste (CK tõus >10 x ULN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Katkestada ravi ja kontrollida CK taset üks kord nädalas kuni ravieelsete väärtuste taastumiseni. Jälgida lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravieelse seisundi taastumiseni. • Kontrollida regulaarselt neerufunktsiooni (seerumi kreatiniinisaldust) ja tagada patsiendi piisav hüdratsioon. • Kui neerufunktsioon ei ole halvenenud ja CK väärtused saavutavad ravieelse taseme, kaaluda ravi taasalustamist annusega 200 mg ülepäeviti. CK taset tuleb kontrollida üks kord nädalas 2 kuu jooksul pärast sonidegiibi uuesti manustamist ja seejärel kord üks kuus.

<p>2., 3. või 4. raskusaste koos neerukahjustusega (seerumi Cr > ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kui neerufunktsioon on halvenenud, katkestada ravi ja tagada patsiendi piisav hüdratsioon ning hinnata neerukahjustuse muid teiseseid põhjuseid. • Kontrollida CK taset ja seerumi kreatiniinisaldust üks kord nädalas kuni ravielsete väärtuste taastumiseni. Jälgida lihassümptomeid muutuste suhtes kuni ravielse seisundi taastumiseni. • Kui CK taseme ja seerumi kreatiniinisalduse ravielsed väärtused taastuvad, kaaluda ravi taasalustamist annusega 200 mg ülepäeviti ja mõõta CK taset üks kord nädalas 2 kuu jooksul ning seejärel üks kord kuus; vastasel korral lõpetada ravi püsivalt.
---	--

* Ülaltoodud annuse muutmise soovitusel põhinevad USA riikliku vähiinstituudi poolt välja töötatud kõrvaltoimete üldistel terminoloogilistel kriteeriumidel (CTCAE v4.03). CTCAE on standardiseeritud kõrvaltoimete klassifikatsioon, mida kasutatakse vähiraviks kasutatavate ravimite hindamisel.
Cr: kreatiniin; ULN: normivahemiku ülempiir

Teised annuse kohandamised

Tõsiste või talumatute kõrvaltoimete käsitlemisel võib olla vajalik ajutine ravi katkestamine (eelneva annuse vähendamisega koos või ilma) või ravi lõpetamine.

Kui ravi on vaja ajutiselt katkestada, võib kaaluda Odomzo'ga raviga alustamist samas annuses, kui kõrvaltoime on vähenenud 1. raskusastmeni.

Kui annuse vähendamine on vajalik, tuleb annust vähendada 200 mg-ni ülepäeviti. Kui sama kõrvaltoime tekib pärast üleminekut ravimi manustamisele ülepäeviti ja see ei parane, kaaluda Odomzo'ga ravi lõpetamist.

Sonidegiibi pika poolväärtusaja tõttu ilmneb mitmete kõrvaltoimete korral täieliku manustamise katkestamise või annuse kohandamise toime üldiselt mõne nädala jooksul (vt lõik 5.2).

Ravi kestus

Kliinilistes uuringutes jätkati Odomzo'ga ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni talumatu toksilisuse tekkeni. Vastavalt individuaalsele taluvusele oli lubatud kuni 3-nädalased ravimi manustamise katkestamised.

Ravi jätkamise kasu tuleb regulaarselt hinnata, ravi optimaalne kestus sõltub individuaalsest patsiendist.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Sonidegiibi ei ole uuritud spetsiaalses farmakokineetilises uuringus neerukahjustusega patsientidel. Olemasolevate andmete põhjal on sonidegiibi eritumine neerude kaudu ebaoluline. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis leiti, et kergel või mõõdukal neerukahjustusel ei olnud olulist mõju sonidegiibi näilisele kliirensile (CL/F), mis viitab sellele, et neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientide kohta efektiivsus- ja ohutusandmed puuduvad.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad (≥65-aastased)

65-aastastelt ja vanematelt patsientidelt saadud ohutus- ja efektiivsusandmed ei viita sellele, et nendel patsientidel oleks vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Odomzo ohutus ja efektiivsus basaarakulise kartsinoomiga lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Odomzo on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Kapslid tuleb neelata tervelt. Neid ei tohi närida ega purustada. Teratogeensuse ohu tõttu ei tohi kapsleid avada (vt lõik 5.3).

Odomzo't tuleb võtta vähemalt kaks tundi pärast sööki ja vähemalt üks tund enne järgmist söögikorda, et vältida kõrvaltoimete riski suurenemist, mis võib tekkida, kui sonidegiibi manustada koos toiduga ja seetõttu suureneb sonidegiibi biosaadavus (vt lõik 5.2). Kui ravi käigus tekib oksendamine, ei ole lubatud annust uuesti manustada enne järgmist ettenähtud annuse manustamise aega.

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta niipea kui meelde tuleb, välja arvatud juhul, kui annuse ettenähtud manustamise ajast on möödunud rohkem kui kuus tundi; sellisel juhul peab patsient ootama ja võtma järgmise ettenähtud annuse.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Fertiilses eas naised, kes ei järgi Odomzo raseduse vältimise programmi (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lihastega seotud kõrvaltoimed

II faasi keskses uuringus täheldati lihasspasme, lihasvalu, müopaatiat ja CK tõusu juhtusid. Enamikul Odomzo't 200 mg ööpäevas saanud patsientidest, kellel tekkis 2. või suurema raskusastme CK väärtuse tõus, tekkisid lihassümptomid enne CK väärtuse tõusu. Enamikel patsientidel taandusid lihassümptomid ja CK tõus sobiva raviga.

Kõiki Odomzo'ga ravi alustavaid patsiente tuleb teavitada lihastega seotud kõrvaltoimete ohust, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkevõimalusest. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid otsekohe igasugusest Odomzo'ga ravi ajal tekkivast ebaselge põhjusega lihasvalust, -hellusest või -nõrkusest või kui sümptomid püsivad pärast ravi lõpetamist.

CK taset tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja seejärel vastavalt kliinilisele näidustusele, nt kui teatatakse lihastega seotud sümptomitest. Kui avastatakse kliiniliselt märkimisväärne CK väärtuse tõus, tuleb hinnata neerufunktsiooni (vt lõik 4.2).

Järgida tuleb annuse muutmise või ravi katkestamise juhiseid (vt lõik 4.2). Suure raskusastmega CK tõusu korral tuleb kaaluda toetavat ravi, sealhulgas sobivat hüdratsiooni, vastavalt kohalikule tavapraktikale ja ravijuhistele.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida lihastega seotud sümptomite suhtes, kui Odomzo't kasutatakse kombinatsioonis teatud ravimitega, mis võivad suurendada lihaskahjustuse tekkeohtu (nt CYP3A4 inhibiitorid, klorokviin, hüdroksüklorokviin, fibriinhappe derivaadid, penitsillamiin, zidovudiin, niatsiin ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid) (vt lõik 4.5).

Hoolega tuleb jälgida neuromuskulaarsete häiretega (nt põletikuliste müopaatiate, lihasedüstroofia, amüotroofilise lateraalskleroosi, spinaalse lihaskahjustuse suurenenud tekkeohtu tõttu).

Embrüo/loote surm või rasked väärarengud

Rasedale manustatuna võib Odomzo põhjustada embrüo/loote surma või raskeid väärarenguid. Toimemehhanismi põhjal on loomkatsed näidanud sonidegiibi teratogeenset ja fetotoksilist toimet. Odomzo'ga ravi saavad naised ei tohi olla rasedad ega rasestuda ravi ajal ja 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rasestuda võiva naise kriteeriumid

Odomzo raseduse vältimise programmis määratletakse rasestuda võivat naist kui seksuaalselt küpset naist,

- kellel on menstruaatsioonid esinenud mis tahes ajal eelneva 12 järjestikuse kuu jooksul;
- kellele ei ole tehtud hüsterektoomiat või kahepoolset ooforektoomiat või kellel ei esine meditsiiniliselt kinnitatud püsivat enneaegset munasarjade puudulikkust;
- kellel ei ole XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees;
- kellel tekib amenorröa pärast vähiravi, sealhulgas Odomzo'garavi.

Nõustamine

Rasestuda võivale naisele

Odomzo on vastunäidustatud fertiilses eas naistele, kes ei järgi Odomzo raseduse vältimise programmi. Rasestuda võiv naine peab mõistma, et:

- Odomzo'ga raviga kaasneb teratogeense toime oht veel sündimata lapsele.
- ta ei tohi kasutada Odomzo't, kui ta on rase või kavatseb rasestuda.
- 7 päeva jooksul enne Odomzo'ga ravi alustamist peab tervishoiutöötaja poolt tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse.
- ravi ajal peab üks kord kuus tehtav rasedustest andma negatiivse vastuse, isegi kui on tekkinud amenorröa.
- ta ei tohi rasestuda Odomzo kasutamise ajal ja 20 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.
- ta peab olema võimeline järgima efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid.
- ta peab Odomzo võtmise ajal kasutama kahte soovitatud rasestumisvastast meetodit (vt lõik „Kontratseptsioon“ allpool ja lõik 4.6), välja arvatud juhul, kui ta loobub täielikult seksuaalelust (abstinents).
- ta peab oma tervishoiutöötajat teavitama sellest, kui ravi ajal või 20 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist leiab aset midagi järgnevalt loetletust:
 - ta rasestub või arvab mis tahes põhjusel, et võib olla rase,
 - oodatav menstruaatsioon jääb vahele,
 - ta lõpetab kontratseptsiooni kasutamise, välja arvatud juhul, kui ta loobub täielikult seksuaalelust (abstinents),
 - tal on vaja ravi ajal muuta rasestumisvastaseid meetodeid.
- ta ei tohi imetada Odomzo'ga ravi ajal ja 20 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Meestele

Sonidegiib võib erituda seemnevedelikku. Vältimaks loote võimalikku kokkupuudet ravimiga raseduse ajal, peab meespatsient mõistma, et:

- Odomzo kasutamisega kaasneb teratogeense toime oht veel sündimata lapsele, kui ta on kaitsmata seksuaalvahekorras raseda naisega.
- ta peab alati kasutama soovitatud rasestumisvastast kaitset (vt lõik „Kontratseptsioon“ allpool ja lõik 4.6).
- ta teavitab oma tervishoiutöötajat sellest, kui tema naispartner rasestub ajal, mil ta saab ravi Odomzo'ga või 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Tervishoiutöötajatele

Tervishoiutöötajad peavad patsiente teavitama, et nad saaksid aru ja nõustuksid Odomzo raseduse vältimise programmi kõikide tingimustega.

Kontratseptsioon

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad Odomzo'ga ravi ajal ja 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama kahte soovitatud rasestumisvastast meetodit, sealhulgas ühte väga efektiivset meetodit ja barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Mehed

Meessoost patsiendid (isegi kui on tehtud vasektoomia) peavad Odomzo'ga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama alati kondoomi (võimalusel koos spermitsiidiga), kui on seksuaalvahekorras naispartneriga (vt lõigud 4.6 ja 5.3).

Rasedustestid

Rasestuda võivale naisele tuleb tervishoiutöötaja poolt tehtav rasedustest teha 7 päeva jooksul enne Odomzo'ga ravi alustamist ja ravi ajal üks kord kuus. Rasedustesti minimaalne tundlikkus peab olema 25 mIU/ml vastavalt testide kohalikule kättesaadavusele. Raseduse korral ei tohi ravi alustada. Kui patsient rasestub ravi ajal, tuleb Odomzo kasutamine otsekohe lõpetada (vt lõik 5.3). Patsiendid, kellel esineb amenorröa Odomzo'ga ravi ajal, peavad ravi ajal jätkama igakuist rasedustestide tegemist.

Rasestuda võivale naisele ravimi väljakirjutamise ja väljastamise piirangud

Odomzo esmane väljakirjutamine ja väljastamine peab toimuma 7 päeva jooksul pärast rasedustesti negatiivse tulemuse saamist. Odomzo't tohib korraka välja kirjutada 30 ravipäevaks ning ravi jätkamiseks tuleb välja kirjutada uus retsept.

Teavitusmaterjal

Aitamaks tervishoiutöötajatel ja patsientidel vältida embrüo ja loote kokkupuudet Odomzo'ga, koostab müügiloa hoidja teavitusmaterjalid (Odomzo raseduse vältimise programm), et vähendada ravimi kasutamisega seotud võimalikke riske.

Doonorina vere loovutamine

Patsiente tuleb teavitada, et nad ei tohi doonorina verd anda Odomzo'ga ravi ajal ja 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Doonorina sperma loovutamine

Meespatsiendid ei tohi doonorina spermat loovutada Odomzo'ga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Epifüüsi enneaegne sulgumine

Hedgehog (Hh) signaaliraja inhibiitorite kokkupuutega lastel on leitud epifüüsi enneaegset sulgumist. Mõnel juhul progresseerus sulgumine pärast ravimi manustamise lõpetamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed

Samaaegset ravi tugevate CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin või fenütoiin) tuleb vältida, sest välistada ei saa sonidegiibi plasmakontsentratsiooni ja toime vähenemist (vt ka lõik 4.5).

Naha lamerakuline kartsinoom

Kaugelearenenud basaarakulise kartsinoomiga patsientidel on suurem risk naha lamerakulise kartsinoomi tekkeks. Naha lamerakulise kartsinoomi juhtudest on teatatud Odomzo't saanud kaugelearenenud basaarakulise kartsinoomiga patsientidel. Ei ole kindlaks tehtud, kas naha lamerakuline kartsinoom on seotud Odomzo'ga raviga. Seetõttu tuleb kõiki Odomzo't saavaid patsiente rutiinselt jälgida ning vajadusel rakendada naha lamerakulise kartsinoomi standardravi.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiente tuleb juhendada, et nad ei annaks seda ravimit kellelegi teisele. Kõik ravi lõpuks kasutamata jäänud kapslid tuleb patsiendil koheselt hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (nt viia kapslid tagasi apteekrile või arstile).

Abiained

Odomzo kapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sonidegiibi metabolism toimub peamiselt CYP3A4 kaudu ning tugevate CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijate samaaegsel manustamisel võib oluliselt suurened või väheneda sonidegiibi kontsentratsioon.

Ravimid, mille toimel võib suurened sonidegiibi plasmakontsentratsioon

Tervetel uuringualustel viis sonidegiibi ühekordne 800 mg annuse manustamine koos tugeva CYP3A inhibiitori ketokonasooliga (200 mg kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) sonidegiibi AUC ja C_{max} väärtuste vastavalt 2,25- ja 1,49-kordse suurenemiseni võrreldes sonidegiibiga üksi. Simulatsiooni põhjal viib tugevate CYP3A4 inhibiitorite/indutseerijate samaaegse kasutamise pikem kestus (nt kauem kui 14 päeva) sonidegiibi plasmakontsentratsiooni suurema muutuseni. Kui sonidegiibi on vaja manustada koos tugevate CYP3A inhibiitoritega, tuleb sonidegiibi annust vähendada 200 mg-le manustatuna ülepäeviti. Tugevate CYP3A inhibiitorite hulka kuuluvad, kuid mitte ainult, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool ja nefasodoon. Kui mõnda nimetatud ravimist kasutatakse koos sonidegiibiga, tuleb patsiente hoolega jälgida kõrvaltoimete suhtes.

Ravimid, mille toimel võib väheneda sonidegiibi plasmakontsentratsioon

Tervetel uuringualustel viis sonidegiibi 800 mg ühekordse annuse manustamine koos tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga (600 mg ööpäevas 14 päeva jooksul) sonidegiibi AUC ja C_{max} väärtuste vastavalt 72% ja 54% vähenemiseni võrreldes sonidegiibi üksinda manustamisega. Sonidegiibi ja tugevate CYP3A indutseerijate samaaegsel manustamisel väheneb sonidegiibi plasmakontsentratsioon. Vältida tuleb tugevate CYP3A indutseerijate, sealhulgas (kuid mitte ainult) karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini, rifabutiini, rifampitsiini ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) samaaegsel kasutamisel. Kui sonidegiibiga samaaegselt peab kasutama tugevat CYP3A4 indutseerijat, tuleb kaaluda sonidegiibi ööpäevase annuse suurendamist kuni 400...800 mg-ni. Farmakokineetiliste andmete põhjal on sonidegiibi selle annuse manustamisel, eeldusel et indutseerijaga kooskasutamine kestab vähem kui 14 päeva, oodata AUC väärtusi vahemikus, mida täheldatakse sonidegiibi manustamisel ilma indutseerijateta. Pikemaajaline kooskasutamine indutseerijaga ei ole soovitatav, sest selle tagajärjel väheneb sonidegiibi plasmakontsentratsioon ning toime võib oluliselt väheneda. Pärast tugeva indutseerija kasutamise lõpetamist tuleb uuesti kasutusele võtta enne tugeva indutseerijaga ravi alustamist kasutatud sonidegiibi annus.

Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal muutus sonidegiibi plasmakontsentratsioon (AUC ja C_{max} 32% ja 38%-line vähenemine), kui 6 järjestikusel päeval manustati tervetele vabatahtlikele 200 mg Odomzo't koos 40 mg esomeprasooliga (prootonpumba inhibiitor) ööpäevas. See koostoime ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Sonidegiibi toimed teistele ravimitele

In vitro on sonidegiib CYP2B6 ja CYP2C9 konkureeriv inhibiitor. Siiski näitavad koostoimeuuringud vähipatsientidel, et bupropiooni (CYP2B6 substraat) ja varfariini (CYP2C9 substraat) plasmakontsentratsioon ei muutu, kui neid manustada koos sonidegiibiga. Sonidegiib on ka rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitor ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$). Patsiente, kes kasutavad samaaegselt transporteri BCRP substraate, tuleb hoolega jälgida kõrvaltoimete suhtes. Vältida tuleb ravimite kasutamist, mis on

BCRP kitsa terapeutilise ulatusega substraadid (nt metotreksaat, mitoksantroon, irinotekaan, topotekaan).

Ravimid, mille toimel võib suurenda lihastega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus

Osaliselt kattuva toksilisuse tõttu võib Odomzo'ga ravi saavatel patsientidel, kes kasutavad ka teadaolevalt lihaskahjustuse riski suurendavaid ravimeid, olla suurem risk lihastega seotud kõrvaltoimete tekkeks. Lihassümptomite tekkimisel tuleb patsiente hoolega jälgida ja kaaluda annuse kohandamist.

II faasi keskses uuringus said 12 (15,2%) 200 mg Odomzo'ga ravitud patsienti samaaegselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid (9 patsienti kasutas pravastatiini, 3 muid HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid peale pravastatiini, sh rosuvastatiini ja simvastatiini). Nendest patsientidest seitsmel (58,3%) tekkisid kuni 1. raskusastme lihassümptomid, samal ajal kui 43 (64,1%) patsiendil, kes HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid ei kasutanud, tekkisid kuni 3. raskusastme sümptomid. Ühelgi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid kasutaval patsiendil ei tekkinud 3./4. raskusastme CK taseme tõusu, mis tekkis aga kuuel (9,0%) patsiendil, kes HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid ei kasutanud.

Koostoime toiduga

Toidu mõjul suureneb sonidegiibi biosaadavus (vt lõik 5.2). Odomzo't ei tohi võtta vähemalt kaks tundi pärast sööki ja vähemalt üks tund enne järgmist söögikorda.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Sonidegiibiga seotud embrüo/loote surma või raskete väärarengute riski tõttu ei tohi Odomzo't võtta raseduse ajal ega Odomzo'ga ravi ajal rasestuda ja seda ka 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.4).

Odomzo on vastunäidustatud fertiilses eas naistele, kes ei järgi Odomzo raseduse vältimise programmi (vt lõik 4.3).

Raseduse korral või menstruatsiooni ärajäämisel

Kui patsient jääb rasedaks, tal jääb menstruatsioon ära või ta kahtlustab mingil põhjusel, et ta võib olla rase, peab ta sellest otsekohe oma arsti teavitama.

Odomzo'ga ravi ajal tuleb püsiva menstruatsiooni ärajäämise korral eeldada rasedust, kuni on tehtud meditsiiniline läbivaatus ning saadud kinnitus.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võiv naine peab olema võimeline järgima efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Ta peab Odomzo'ga ravi ajal ja 20 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama kahte soovitatud rasestumisvastast meetodit, sealhulgas ühte väga efektiivset meetodit ja barjäärimeetodit. Rasestuda võivad naised, kellel on menstruatsioonid ebakorrapärased või lõppenud, peavad järgima kõiki efektiivse kontratseptsiooniga seotud nõuandeid.

Mehed

Ei ole teada, kas seemnevedelik sisaldab sonidegiibi. Mehed ei tohi eostada last ega loovutada doonorina spermat Odomzo kasutamise ajal ja vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Vältimaks loote võimalikku kokkupuudet sonidegiibiga, peavad meessoost patsiendid, isegi kui on tehtud vasektoomia, Odomzo'ga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist kasutama alati kondoomi, kui on seksuaalvahekorras naispartneriga.

Järgnevalt on loetletud soovitatud väga efektiivsed rasestumisvastased meetodid

- munajuhade ligeerimine;
- vasektoomia;

- emakasisene vahend.

Järgnevalt on loetletud soovitatud barjäärimeetodid

- mehe kondoom (võimalusel koos spermitsiidiga);
- väike emakakaela kate (võimalusel koos spermitsiidiga).

Rasedus

Sonidegiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud teratogeenset ja fetotoksilist toimet (vt lõik 5.3). Odomzo on vastunäidustatud raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas sonidegiib eritub inimese rinnapiima. Kuna rinnapiima saavatel vastsündinutel/imikutel võivad tekkida sonidegiibist tingitud tõsised kõrvaltoimed, nagu tõsised arenguhäired, ei tohi naised imetada Odomzo'ga ravi ajal või 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Andmed rottide ja koerte uuringutest viitavad sellele, et Odomzo'ga ravi võib pöördumatult kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Täiendavalt on rasestuda võivatel naistel täheldatud kliinilistes uuringutes amenorröa esinemist (vt lõik 4.8). Enne Odomzo'ga ravi alustamist tuleb arutada rasestuda võivate naiste fertiilsuse säilitamise võimalusi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Odomzo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

II faasi keskses uuringus hinnati Odomzo ohutust kokku 229-l lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise basaarakulise kartsinoomiga täiskasvanud patsiendil. Patsiendid said raviks Odomzo't 200 mg ööpäevas (n=79) või 800 mg ööpäevas (n=150). Odomzo soovitatavat annust 200 mg saanud patsientidel oli ravi kestuse mediaan 11,0 kuud (vahemik 1,3...41,3 kuud). Ravi ajal või 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist leidis aset üks surmajuhtum metastaatilise või lokaalselt kaugelearenenud basaarakulise kartsinoomiga patsientide seas, kes said Odomzo't annuses 200 mg.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis tekkisid $\geq 10\%$ -l 200 mg Odomzo't saanud patsientidest, olid lihasspasmid, alopeetsia, düsgeusia, väsimus, iiveldus, lihaste ja luustiku valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine, lihasvalu, kõhuvalu, peavalu, valu, oksendamine ja sügelus.

Kõige sagedasemad 3./4. raskusastme kõrvaltoimed, mis tekkisid $\geq 2\%$ -l 200 mg Odomzo't saanud patsientidest, olid väsimus, kehakaalu langus ja lihasspasmid.

Kirjeldatud kõrvaltoimete (tabel 2) esinemissagedus oli suurem 800 mg kui 200 mg Odomzo't saanud patsientidel, välja arvatud lihaste ja luustiku valu, kõhulahtisus, kõhuvalu, peavalu ja sügelus. See kehtis ka 3./4. raskusastme kõrvaltoimete kohta peale väsimuse.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

II faasi keskses kliinilises uuringus soovitatud annuse kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) versiooni 18 organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedasemad kõrvaltoimed on loetletud esimesena. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel

konventsioonil (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2 II faasi keskses uuringus täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi põhiklass Eelistatud termin	Sagedus kõik raskusastmed 200 mg
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Söögiisu vähenemine	Väga sage
Dehüdratsioon	Sage
Närvisüsteemi häired	
Düsgeusia	Väga sage
Peavalu	Väga sage
Seedetrakti häired	
Iiveldus	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage
Kõhuvalu	Väga sage
Oksendamine	Väga sage
Düspepsia	Sage
Kõhukinnisus	Sage
Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Alopeetsia	Väga sage
Sügelus	Väga sage
Lööve	Sage
Ebanormaalne juuksekasv	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Lihasspasmid	Väga sage
Lihaste ja luustiku valu	Väga sage
Müalgia	Väga sage
Müopaatia [lihasväsimus ja lihasnõrkus]	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Amenorröa*	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väsimus	Väga sage
Valu	Väga sage
Uuringud	
Kehakaalu langus	Väga sage
* 79-st patsiendist, kes said 200 mg Odomzo't, olid 5 naist fertiilses eas. Nende hulgas esines 1 patsiendil amenorröa (20%).	

Kliiniliselt olulised kõrvalekalded laborianalüüsid

Kõige sagedamini teatatud 3./4. raskusastme kõrvalekalle laborianalüüsid oli $\geq 5\%$ -l 200 mg Odomzo'ga ravi saanud patsiendil esinenud lipaasisalduse suurenemine ja vere CK taseme tõus (tabel 3).

Tabel 3 Kõrvalekalded laborianalüüsidest*

Laborianalüüs	Sagedus kõik raskusastmed 200 mg
Hematoloogilised näitajad	
Hemoglobiinisalduse vähenemine	Väga sage
Lümfotsüütide arvu vähenemine	Väga sage
Biokeemilised näitajad	
Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage
Seerumi kreatiinfosfokinaasi (CK) tõus	Väga sage
Vere glükoosisalduse suurenemine	Väga sage
Lipaasisalduse suurenemine	Väga sage
Alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine	Väga sage
Aspartaataminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	Väga sage
Amülaasisalduse suurenemine	Väga sage
* põhineb ravijärgsel halvimal laborianalüüsi tulemusel sõltumata ravieelsest väärtusest, hindamine CTCAE versioon 4.03 järgi	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lihastega seotud kõrvaltoimed, kaasa arvatud CK tõus

Lihaskahjustus on sonidegiibiga ravi saanud patsientidel kirjeldatud kliiniliselt kõige olulisem kõrvaltoime ning arvatakse, et tegemist on Hedgehogi (Hh) signaaliülekanne raja inhibiitorite klassiefektiga. II faasi keskses uuringus olid lihasspasmid kõige sagedasemad „lihastega seotud“ kõrvaltoimeid ning nende esinemissagedus oli väiksem Odomzo 200 mg rühmas (54%) kui Odomzo 800 mg rühmas (69%).

3./4. raskusastme CK väärtuste tõusu veres kirjeldati 8%-l patsientidest Odomzo 200 mg rühmas. Enamikel patsientidel, kellel esines 2. või suurema raskusastme CK tõus, tekkisid lihassümptomid enne CK väärtuste tõusu. Nendel patsientidel toimus CK laboratoorsete väärtuste tõus 2. või suurema raskusastmeni keskmiselt 12,9 nädala jooksul (vahemik 2...39 nädalat) pärast Odomzo'ga ravi alustamist ja väärtused taandusid (normaliseerusid või taandusid 1. raskusastmeni) keskmiselt 12 päevaga (95% CI 8...14 päeva).

Ühel 200 mg Odomzo't saanud patsiendil tekkisid lihassümptomid ja CK väärtuste tõus üle 10x ULN ning ta vajas intravenoosset vedelikravi, võrreldes 6 patsiendiga Odomzo 800 mg rühmas.

II faasi keskses uuringus ei kinnitatud ühtegi teatatud rabdomüolüüsi juhtu (määratletud kui CK tase >10 korda kõrgem ravieelsest ehk algtasemest või >10x ULN, kui puudusid ravieelsed väärtused, ning seerumi kreatiniinisalduse 1,5-kordne suurenemine ravieelsest tasemest). Samas leidis kinnitust üks 800 mg Odomzo'ga ravitud patsiendil mittekeskse uuringus teatatud rabdomüolüüsi juhtum.

Amenorröa

II faasi keskses uuringus tekkis kahel (14,3%) munajuhade ligeerimise teel steriliseeritud viljastumisvõimelisel või fertiilses eas naisel 14-st amenorröa ravi ajal Odomzo 200 mg või 800 mg-ga üks kord ööpäevas.

Lapsed

Ohutuse hinnang lastele põhineb kahe uuringu andmetel: CLDE225X2104, mis viidi läbi 16 täiskasvanud patsiendiga ja 60 lapsega, ja CLDE225C2301, mis viidi läbi 16 täiskasvanud patsiendiga ja 2 lapsega. Uuringu X2104 sonidegiibiga ravi mediaanne kestus oli täiskasvanud patsientide puhul 97 päeva (vahemik 34...511 päeva) ja laste puhul 55 päeva (vahemik 2...289 päeva). Uuringu C2301 sonidegiibiga ravi mediaanne kestus oli täiskasvanud patsientide puhul 2,8 kuud (vahemik 0,4...33,2 kuud) ja laste puhul 3,5 kuud (vahemik 1,3...5,7 kuud).

Uuringutes C2301 ja X2104 oli sonidegiibi toksilisuse täheldamine täiskasvanute puhul kooskõlas juba

teadaoleva raviga seotud toksilisusega, mida täheldati basaarakulise kartsinoomiga täiskasvanud patsientide puhul. Sonidegiibiga seotud toksilisuse täheldamine laste puhul oli sarnane täiskasvanute puhul täheldatud tulemustega, välja arvatud väiksem lihaskahjustuse esinemissagedus (nt CK tõusu täheldamine 16,7% laste puhul võrreldes 50% täiskasvanute puhul uuringus X2014) ja postnataalse arengu mõju täheldamine, eriti pikemaajalise ravi puhul (teada antud faalanksi epifüüsiplaadi haiguse, põlve kasvuplaadi subkondraalse kondensatsiooni, kasvuplaadi distaalse reieluu haiguse, kondroopaatia ja hambakillu murdumise juhtumitena).

Epifüüsi enneaegne sulgumine

Kliinilistes uuringutes sonidegiibiga ravitud lastel teatati kolmest epifüsaarse kasvuplaadi häire juhust (ühel juhul kõhre kahjustus, ühel juhul epifüsaarne häire ja ühel juhul epifüüsi surm), kuid põhjuslikku seost sonidegiibiga ei saa lõplikult kindlaks teha. Hb (Hedgehog) signaaliraja inhibiitorite kokkupuutega lastel on leitud epifüüsi enneaegset sulgumist. Odomzo't ei tohi lastel kasutada, kuna selles populatsioonis ei ole ohutus ja tõhusus kindlaks tehtud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Annuse suurendamise uuringus manustati Odomzo't annustes kuni 3000 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes ning kõikide üleannustamisjuhtude korral anda sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvujavastased ained, teised kasvujavastased ained, ATC-kood: L01XJ02

Toimemehhanism

Sonidegiib on suukaudselt manustatav Hh signaali ülekande raja inhibiitor. See seondub Smo-ga (*Smoothed*), G-valguga seondunud retseptoritaolise molekuliga, mis positiivselt reguleerib Hh signaali ülekande rada ning see viib lõpuks glioomiga seotud onkogeeni (GLI) transkriptsioonifaktorite aktivatsiooni ja vabanemiseni, mis inhibeerib proliferatsiooni, diferentseerumist ja elulemist mõjutavate Hh sihtmärkgeenide transkriptsiooni. Hh signaali ülekande kõrvalekaldeid on seostatud erinevat tüüpi vähkide (sealhulgas basaarakulise kartsinoomi) patogeneesiga. Sonidegiib seondumine Smo'ga inhibeerib Hh signaali ning sellest tulenevalt blokeerib signaali ülekannet.

Farmakodünaamilised toimed

Sonidegiibi plasmakontsentratsiooni-QTc analüüs näitas, et QTc-intervalli pikenemise ühepoolse 95% usaldusvahemiku ülempiir oli alla 5 ms tasakaaluseisundi C_{max} juures 800 mg ööpäevaste annuste kasutamisel, mille puhul saavutatakse plasmas 2,3 korda suuremad plasmakontsentratsiooni väärtused soovitatava 200 mg annusega võrreldes. Seetõttu ei ole Odomzo terapeutiliste annuste kasutamisel oodata kliiniliselt olulist QTc-intervalli pikenemist. Lisaks ei olnud sonidegiibi terapeutiliste annuste kasutamisel saavutatavatest suuremad plasmakontsentratsioonid seotud eluohtlike arütmiate või *torsade de pointes*'i tekkega.

Annusevahemikus 200...800 mg ei sõltunud kasvaja ravivastus Odomzo annusest või plasmakontsentratsioonist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

II faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus kasutati Odomzo kahte annust (200 mg või 800 mg üks kord ööpäevas), osales 230 lokaalselt kaugelarenenud basaarakulise kartsinoomi (laBCC) (n=194) või metastaatilise basaarakulise kartsinoomiga (mBCC) (n=36) patsienti. 16 patsiendil 230-st oli Gorlini sündroomi diagnoos (15 laBCC ja 1 mBCC). Täiskasvanud (≥ 18 -aastased) laBCC või mBCC patsiendid, kes ei olnud kiiritusravi, kirurgilise ravi või muu lokaalse ravi kandidaadid, randomiseeriti saama Odomzo't annuses 200 mg või 800 mg ööpäevas kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr mRECIST (modifitseeritud ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) alusel laBCC patsientidel ja RECIST 1.1 alusel mBCC patsientidel, mida hinnati tsentraalselt. Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, aeg kasvaja ravivastuse tekkeni ja progressioonivaba elulemus (PFS) vastavalt mRECIST kriteeriumidele laBCC patsientidel ja RECIST 1.1 kriteeriumidele mBCC patsientidel tsentraalse hinnangu alusel.

LaBCC patsientidel põhines sõltumatu hindamiskogu (IRC) kombineeritud üldine ravivastus tsentraalselt hinnatud MRI skaneeringutel, kliinilistel digitaalfotodel ja patohistoloogilistel tulemustel mRECIST alusel. LaBCC korral võeti iga kord mitmeid nahabiopsiad, kuid ravivastuse hindamist segas haiguskolde haavandumine, tsüst ja/või armistumine/fibroos. MRI kasvaja ravivastust hinnati RECIST 1.1 alusel. Ravivastust kliiniliste digitaalfotode alusel hinnati Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) kohandatud kriteeriumide alusel [osaline ravivastus: haiguskolde ristiläbimõõtude summa (SPD) $\geq 50\%$ vähenemine; täielik ravivastus: kõikide haiguskollete kadumine; progresseeruv haigus: haiguskollete SPD $\geq 25\%$ suurenemine]. Täieliku ravivastuse koondamisel pidid kõik hindamiseks võetud seisundid olema kasvajakavad.

230 randomiseeritud patsiendist 79 määrati saama Odomzo't annuses 200 mg. Nendest 79 patsiendist 66 (83,5%) olid laBCC patsiendid (37 [46,8%] agressiivse ja 29 [36,7%] mitteagressiivse histoloogiaga) ja 13 (16,5%) olid mBCC patsiendid. Kõikide 200 mg Odomzo't saanud patsientide keskmine vanus oli 67 aastat (59,5% olid üle 65-aastased), 60,8% olid mehed ja 89,9% valge rassi esindajad.

Enamik patsientidest (laBCC 74%, mBCC 92%) oli saanud eelnevat ravi, sealhulgas kirurgilist ravi (laBCC 73%, mBCC 85%), kiiritusravi (laBCC 18%, mBCC 54%) ja antineoplastilist ravi (laBCC 23%, mBCC 23%).

Tabelis 4 on toodud põhilised efektiivsuse tulemused tsentraalse hinnangu ja kohaliku uurija hinnangu alusel.

Tabel 4 Efektiivsuse ülevaade tsentraalse hinnangu ja kohaliku uurija hinnangu põhjal (FAS)^a

	Odomzo 200 mg	
	Keskne laBCC N=66	Kohalik uurija laBCC N=66
Objektiivse ravivastuse määr, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% CI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Parim üldine ravivastus, n (%)		
Täielik ravivastus	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Osaline ravivastus	34 (51,5)	41 (62,1)
Haiguse stabiliseerumine	23 (34,8)	13 (19,7)
Haiguse progresseerumine	1 (1,5)	1 (1,5)
Teadmata	5 (7,6)	5 (7,6)
Aeg kasvaja ravivastuse tekkeni (kuud)		
Mediaan	4,0	2,5
95% CI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Ravivastuse kestus		
Juhtumite arv*	11	22
Tsenseeritud juhtumite arv	26	25
Mediaan (kuud)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0, 20,2)
Juhtumi puudumise tõenäosus (%), (95% CI)		
6 kuud	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 kuud	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 kuud	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Progressioonivaba elulemus		
Juhtumite arv*	16	28
Tsenseeritud juhtumite arv	50	38
Mediaan (kuud)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6, 23,6)
Progressioonivaba elulemuse tõenäosus (%), (95% CI)		
6 kuud	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 kuud	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Täisanalüüsi valimi hulka arvati kõik randomiseeritud patsiendid (ravikavatsuslik populatsioon).

^b Patsientidel, kellel esines osaline ravivastus teistest modaalsustest (MRI või fotograafiliselt), kasutati täieliku ravivastuse leidmiseks vaid negatiivset histoloogiat, tulemuseks oli täieliku ravivastuse määr 21,2%.

*Viitab haiguse progresseerumisele või surmale mistahes põhjusel.

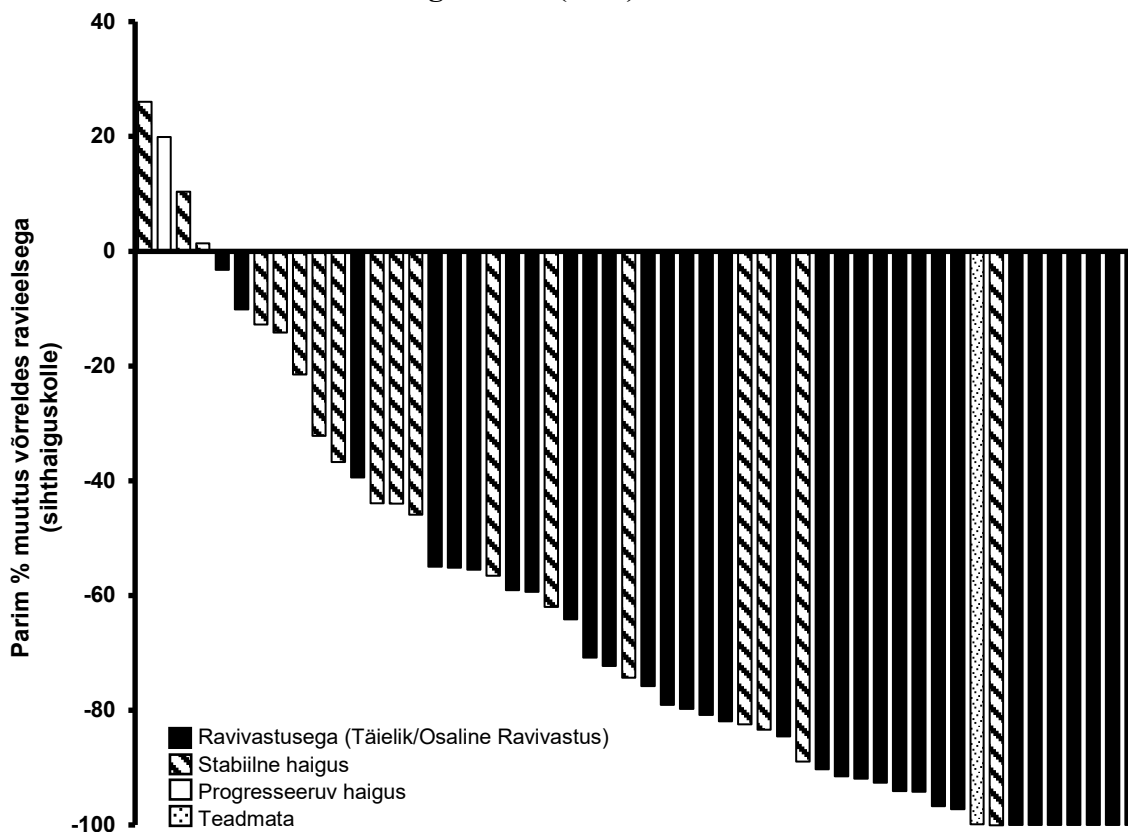
FAS: Täisanalüüsi valim (*Full Analysis Set*)

CI: usaldusintervall

NE: ei saa hinnata

Joonis 1 näitab sihthaiguskolde suuruse parimat muutust igal laBCC (joonis 1) patsiendil annuse 200 mg kasutamisel tsentraalse hinnangu alusel.

Joonis 1 Sihthaiguskollete parim muutus võrreldes ravieelsega laBCC patsientidel tsentraalse hinnangu alusel (FAS)



Patsiendi kirjeldatud tulemusi hinnati uuriva tulemusnäitajana, kasutades EORTC QLQ-C30 (Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni elukvaliteedi küsimustik, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) ning selle pea- ja kaelapiirkonna vähi spetsiifilist moodulit (H&N35).

Enamikel patsientidel täheldati haigusega seotud sümptomite, funktsioneerimise ja tervises seisundi säilimist ja/või paranemist. Aeg halvenemiseni ettemääratud PRO skaalade põhjal (vastavalt >10-punktiline halvenemine ilma järgneva paranemiseta) peegeldas peamiselt hinnangulist PFS-i.

Keskkes uuringus katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 29,1% patsientidest, kõrvaltoimed olid enamasti kerged või mõõdukad (vt lõik 4.8).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Odomzo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta basaarakulise kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Sonidegiibi efektiivsust ja ohutust on uuritud kahes kliinilises uuringus, kokku 62 lapsel. Uuring CLDE225X2104 oli sonidegiibi I/II faasi uuring lastel, kellel esineb korduv või raskesti alluv medulloblastoom või muud kasvaja, mis võivad sõltuda Hedgehogi (Hh) signaaliülekanne rajast, ja täiskasvanud patsientidel, kellel esineb korduv või raskesti alluv medulloblastoom. Uuring CLDE225C2301 oli II faasi mitmekeskuseline avatud ühe ravirühmaga sonidegiibi efektiivsuse ja ohutuse uuring patsientidel, kellel on Hh-aktiveeritud retsiidiivne medulloblastoom. Tulemused näitavad märkimisväärse efektiivsuse puudumist, hoolimata Hh-aktiveeritud medulloblastoomile keskendunud rikastamisstrateegiast.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Odomzo ühekordse annuse (100...3000 mg) manustamist ilma toiduta vähiga patsientidele oli keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T_{max}) 2...4 tundi. Annusevahemiku 100...400 mg puhul suurenesid sonidegiibi AUC ja C_{max} proportsionaalselt annusega, kuid 400 mg ületavate annuste puhul vähem kui proportsionaalselt annusega. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ravimi korduval manustamisel kliirens ei muutunud ja hinnanguline kuhjumine tasakaaluseisundis oli 19-kordne sõltumata annusest. Tasakaaluseisund saabus ligikaudu 4 kuud pärast sonidegiibiga ravi alustamist. Vähipatsientidel oli keskmine tasakaaluseisundi C_{min} 200 mg annuse puhul 830 ng/ml (vahemik 200...2400 ng/ml). Võrreldes tühja kõhuga manustamisega, suurenesid Odomzo 800 mg C_{max} ja AUC vastavalt 7,8 ja 7,4 korda, kui annus manustati koos suure rasvasisaldusega einega. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega, suurenesid Odomzo 200 mg C_{max} ja AUC vastavalt 2,8 ja 3,5 korda, kui annus manustati koos kerge einega. Võrreldes tühja kõhuga manustamisega, suurenesid Odomzo 200 mg C_{max} ja AUC vastavalt 1,8 ja 1,6 korda, kui 2 tundi enne annuse manustamist söödi mõõdukas eine. Mõõduka eine söömisel 1 tund pärast Odomzo 200 mg manustamist oli imendumine sarnane võrreldes tühja kõhuga.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 351 patsienti, kes said Odomzo suukaudseid annuseid vahemikus 100...3000 mg, oli tasakaaluseisundi näiline jaotusruumala (V_{ss}/F) 9170 liitrit. Sonidegiibi tasakaalukontsentratsioon nahas oli 6 korda suurem kui plasmas.

In vitro seondus sonidegiib ulatuslikult inimese plasmavalkudega (inimese seerumi albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga) (>97%) ja seondumine ei olnud kontsentratsioonist sõltuv vahemikus 1...2500 ng/ml.

In vitro andmete põhjal ei ole sonidegiib P-gp, BCRP või multiresistentsusvalgu 2 (MRP2) substraat. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei inhibeeri sonidegiib apikaalseid väljavoolu transportereid, P-gp või MRP2, maksa transportereid OATP1B1 või OATP1B3, renaalseid orgaaniliste anioonide transportereid OAT1 ja OAT3 või orgaaniliste kationide transportereid OCT1 või OCT2.

Biotransformatsioon

Sonidegiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel. Muutumatul kujul sonidegiib moodustas 36% tsirkuleerivast radioaktiivsusest ja põhiline plasmas tuvastatud ringlev metaboliit (45% lähteühendi kontsentratsioonist) on sonidegiibi hüdrolüüsi produkt, mis on farmakoloogiliselt inaktiivne. Kõik metaboliidid olid 4...90 korda nõrgema toimega kui sonidegiib.

Eritumine

Sonidegiib ja selle metaboliidid erituvad peamiselt maksa kaudu: 93,4% manustatud annusest eritub roojaga ja 1,95% uriiniga. Muutumatul kujul sonidegiib moodustas roojas 88,7% manustatud annusest ja ei olnud määratav uriinis. Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal hinnatud sonidegiibi eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli ligikaudu 28 päeva.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustusega patsiendid

Sonidegiibi farmakokineetikat uuriti kerge (Child-Pugh klass A; n=8), mõõduka (Child-Pugh klass B; n=8) või raske (Child-Pugh klass C; n=9) maksakahjustusega isikutel ja 8 tervel normaalse maksafunktsiooniga isikul. Kerge, mõõduka ja raske maksakahjustuse korral oli sonidegiibi C_{max} pärast ühekordse suukaudse 800 mg annuse manustamist vastavalt 20%, 21% ja 60% madalam kui normaalse maksafunktsiooni korral. Sonidegiibi AUC_{inf} oli vastavalt 40%, 22% ja 8% madalam. AUC oli 35% madalam kerge maksakahjustuse korral, 14% kõrgem mõõduka maksakahjustuse korral ja 23% madalam raske maksakahjustuse korral. Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustuse mõju sonidegiibi plasmakontsentratsioonile ei ole uuritud. Kuna sonidegiib ei eritu neerude kaudu, ei ole neerukahjustusega patsientidel oodata ravimi plasmakontsentratsiooni muutust. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei leidnud neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens >27 ml/min) olulist mõju sonidegiibi näilisele kliirensile (CL/F), mis näitab, et neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Vanuse, kehakaalu ja soo mõju

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitasid, et vanusel (uuritud vahemik 20...93 aastat, keskmine 61 aastat), kehakaalul (uuritud vahemik 42...181 kg, keskmine 77 kg), sool või kreatiniini kliirensil (uuritud vahemik 27,3...290 ml/min, keskmine 92,9 ml/min) puudus kliiniliselt oluline mõju sonidegiibi plasmakontsentratsioonile.

Etnilise kuuluvuse mõju

Pärast ühekordse 200 mg annuse manustamist olid sonidegiibi C_{max} ja AUC_{inf} väärtused tervetel jaapanlastel vastavalt 1,56 ja 1,68 korda suuremad kui tervetel valgetel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sonidegiibi on hinnatud rottidel ja koertel.

Üldine toksilisus

Sonidegiibi enamikke kõrvaltoimeid saab seostada ravimi farmakoloogilise toimemehhanismiga arenguradadele ning toimed rottidel ja koertel olid sarnased. Enamik toimeid ilmnis sarnastel väärtustel inimestel saavutatavate plasmakontsentratsiooniga. Kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide juures täheldatud toimeteks olid luu kasvuplaatide sulgumine, toimed kasvavatele hammastele, toimed isaste ja emaste loomade reproduktiivsüsteemile, karvafolliikulite atroofia koos alopeetsiaga, toksiline toime seedetraktile koos kaalulangusega ja toimed lümfisõlmedele. Kliinilist plasmakontsentratsiooni oluliselt ületanud väärtuste juures oli täiendavalt sihtorganiks neer.

Kartsinogenees ja mutagenees

Sonidegiibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud, kuid sonidegiib ei olnud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes genotoksiline.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Küülikutel oli sonidegiib fetotoksiline, mida näitasid abordid ja/või loodete täielik resorptsioon, ning teratogeenne, põhjustades raskeid väärarenguid väga madalate plasmakontsentratsiooni väärtuste puhul. Teratogeensed toimed olid selgrootulide, distaalsed jäsemete ja sõrmede väärarengud, rasked näokolju arenguhäired ja muud rasked keskjoone defektid. Küülikutel täheldati fetotoksilisust samuti väga madalate emaslooma kontsentratsiooni väärtuste juures. Madalate plasmakontsentratsiooni väärtuste juures vähenes emaste rottide viljakus. Sonidegiibiga ravitud isaste rottide viljakust ei mõjutanud kliinilisest kontsentratsioonist ligikaudu 2 korda suuremad väärtused.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Krospovidoon tüüp A
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Poloksameer 188
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

Trükitint

Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool (E1520)
Šellak

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 x 1 kõvakapslit PCTFE/PVC/Alu üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites.

Pakend sisaldab kas 10 või 30 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljaandmise kuupäev: 14. august 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EP artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ravimi turule toomist peab iga liikmesriigi müügiloa hoidja kohaliku raviametiga kokku leppima järgmises:

- ohutusalase teabekirja (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) kohalikud aspektid;
- metodoloogia kogumaks teavet Odomzo kasutamise ja rasedusega seotud ohutusalase programmi järgimise ning selle efektiivsuse kohta;
- tervisehoiutõtajatele ja patsientidele mõeldud materjalide vorm ja sisu.

Müügiloa hoidja jagab välja ohutusalase teabekirja toote turule toomisel ning see peab sisaldama järgmist:

- Inimravimite komitee kinnitatud algteksti;
- Kohaliku raviametiga kokku lepitud kohalikke erinõudeid, mis hõlmavad:
 - ravimi turustamist;
 - meetmeid, mis tagavad kõikide vajalike toimingute tegemise enne Odomzo välja kirjutamist ja

väljastamist patsiendile.

Müügiloa hoidja tagab järjepidevalt, et kõik arstid, kes eeldatavalt Odomzo't välja kirjutavad, saavad järgmised materjalid:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- tervishoiutöötajatele mõeldud õppematerjal;
- tervishoiutöötajatele mõeldud meeldetuletuskaart;
- patsiendile mõeldud õppematerjal;
- patsiendile mõeldud meeldetuletuskaart.

Odomzo tervishoiutöötajatele mõeldud õppematerjalis peavad olema järgmised põhiosad:

- lühike taustinformatsioon Odomzo kohta, selle registreeritud näidustus ja annustamine;
- nõue teavitada patsiente teratogeensuse riskide kohta seoses Odomzo kasutamisega ning kohustus vältida loote kokkupuudet Odomzo'ga;
- raseduse vältimise programmi kirjeldus ning patsientide kategooriad vastavalt soole ja rasestumisvõimele;
- teave soovitatavate rasestumise vältimise meetmete kohta nii naistele kui meestele;
- Odomzo välja kirjutamisega seotud kohustused tervishoiutöötajale;
- ohutusalsed nõuanded rasestuda võivatele naistele;
- ohutusalsed nõuanded meestele;
- nõuded raseduse korral;
- nõue teavitada patsiente, et nad ei tohi Odomzo'ga ravi ajal ning vähemalt 20 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist doonorina verd loovutada;
- kontrollnimed tervishoiutöötajale, mis tagab, et patsienti on asjakohaselt nõustatud;
- nõue tagada, et patsiendid täidavad ja allkirjastavad ankeedi, mis kinnitab nõustamise toimumist seoses Odomzo'ga raviga (*Odomzo Verification of Counselling Form*), see on olemas tervishoiutöötajale mõeldud õppematerjali juures;
- kõrvaltoimetest teavitamine.

Odomzo patsiendile mõeldud õppematerjalis peavad olema järgmised põhiosad:

- teave teratogeensuse riskide kohta seoses Odomzo kasutamisega ning kohustus vältida loote kokkupuudet Odomzo'ga;
- vajadus kasutada sobivaid rasestumisvastaseid meetmeid ja sobiva rasestumisvastase meetme definitsioon;
- kohalikud või muud erinõuded Odomzo retsepti väljastamiseks;
- keeld Odomzo't anda kellelegi teisele, samuti teave järelejäänud ravimi käitlemise kohta ning hoiatus Odomzo't laste eest varjatud ja kättesaamatus kohtas hoida;
- patsient ei tohi Odomzo'ga ravi ajal ning vähemalt 20 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist doonorina verd loovutada;
- patsient ei tohi ravi ajal ning vähemalt 20 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist last rinnaga toita;
- patsient peab mis tahes kõrvaltoimest tervishoiutöötajat teavitama;
- teave fertiilses eas naistele;
- teave meestele.

Tervishoiutöötajatele mõeldud meeldetuletuskaardis peavad olema järgmised põhiosad:

- teave fertiilses eas naistele;
- teave meestele;
- nõue patsiendile öelda, et ta otsekohe teavitaks raviarsti, kui naispatsiendil või meespatsiendi naispartneril kahtlustatakse rasedust;
- tuletada patsiendile meelde, et ta tagastaks pärast ravi lõppu kasutamata jäänud kapslid (käitlemine vastavalt kohalikele nõuetele);
- tuletada patsiendile meelde, et nad ei tohi Odomzo'ga ravi ajal ning vähemalt 20 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist doonorina verd loovutada.

Patsiendile mõeldud meeldetuletuskaardis peavad olema järgmised põhiosad:

- teave teratogeensuse riskide kohta seoses Odomzo kasutamisega ning kohustus vältida loote kokkupuudet Odomzo'ga;
- keeld Odomzo'ga ravi ajal ning vähemalt 20 kuu jooksul pärast viimase annuse saamist doonorina verd loovutada;
- teave fertiilses eas naistele;
- teave meestele;
- pärast ravi lõppu tagastada kasutamata jäänud kapslid (käitlemine vastavalt kohalikele nõuetele);
- telefoninumber erakorralisteks juhtudeks.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Odomzo 200 mg kõvakapslid
sonidegibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 200 mg sonidegiibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

10 x 1 kõvakapslit
30 x 1 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Kapslit ei tohi purustada, avada ega närida.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Raskete väärengute risk.
Mitte kasutada raseduse või imetamise ajal.
Järgida tuleb Odomzo raseduse vältimise programmi.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Odomzo 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Odomzo 200 mg kapslid
sonidegibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Odomzo 200 mg kõvakapslid

Sonidegiib (*Sonidegibum*)

Odomzo võib põhjustada tõsiseid sünnidefekte. See võib põhjustada lapse surma enne sündimist või vahetult pärast sündi. Selle ravimi võtmise ajal ei tohi te jääda rasedaks. Te peate järgima selles infolehes toodud rasedumise vältimise juhiseid.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Odomzo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Odomzo võtmist
3. Kuidas Odomzo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Odomzo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Odomzo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Odomzo

Odomzo sisaldab toimeainena sonidegiibi. See on vähivastane ravim.

Milleks Odomzo't kasutatakse

Odomzo't kasutatakse täiskasvanute ravimiseks, kellel on teatud nahavähk, mida kutsutakse basaarakuliseks kartsinoomiks. Seda kasutatakse, kui vähktõbi on paikselts levinud ja seda ei saa ravida kirurgiliselt ega kiiritusega.

Kuidas Odomzo toimib

Rakkude normaalset kasvu kontrollivad mitmed keemilised signaalid. Patsientidel, kellel on basaarakuline kartsinoom, on toimunud muutused geenides, mis kontrollivad protsessi osa, mida kutsutakse „Hedgehogi signaali ülekande rajaks“. See vahendab signaale, mis põhjustavad vähirakkude kontrollimatut kasvu. Odomzo pidurdab seda protsessi, takistab vähirakkude kasvu ja uute rakkude moodustumist.

2. Mida on vaja teada enne Odomzo võtmist

Lugege hoolikalt kõiki arstilt saadud üksikasjalikke juhiseid; eriti teavet Odomzo toime kohta sündimata lastele.

Lugege hoolikalt ja järgige kõiki juhiseid, mis on patsiendi brošüüris ja meeldetuletuskaardil, mille arst teile annab.

Ärge võtke Odomzo't

- kui olete sonidegiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te olete rase või arvate end olevat rase. See on vajalik, sest Odomzo võib kahjustada teie sündimata last või põhjustada tema surma (vt lõiku „Rasedus“).

- kui te imetate. See on vajalik, sest ei ole teada, kas Odomzo võib erituda rinnapiima ja kahjustada teie last (vt lõiku „Imetamine“).
- kui te olete võimeline rasedaks jääma, aga ei suuda või ei soovi järgida raseduse vältimise meetmeid, mis on loetletud Odomzo raseduse vältimise programmis.

Ärge võtke Odomzo't, kui midagi eelpool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Odomzo võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lisateavet eelpool loetletud punktide kohta leiate lõikudest „Rasedus“, „Imetamine“, „Viljakus“ ning „Raseduse vältimine naistele ja meestele“.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Odomzo võib põhjustada probleeme lihastega. Enne Odomzo võtmist teavitage oma arsti, kui teil on varem esinenud lihaskrampe või –nõrkust või kui ta kasutate teisi ravimeid. Mõned ravimid (nt ravimid, mida kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse ravimiseks) võivad suurendada lihaspõhjustatud lihaskrampe riski suurenemist. Teavitage oma arsti või apteekrit **koheselt**, kui teil tekib lihaskrampe või põhjendamatud lihaskrambid või nõrkustunne Odomzo'ga ravi ajal. Võimalik, et arst peab teie ravimi annust muutma või ravi ajutiselt või lõplikult katkestama.
- Odomzo'ga ravi ajal ja 20 kuud pärast ravi lõppu ei tohi te doonorina verd anda.
- Kui te olete meessoost, ei tohi te ravi ajal ning 6 kuue kuu jooksul pärast viimase annusa saamist doonorina seemnevedelikku loovutada.
- Arst kontrollib regulaarselt teie nahka teie teatud nahavähi tüübi suhtes, mida kutsutakse naha lamerakuliseks kartsinoomiks. Ei ole teada, kas lamerakuline kartsinoom võib olla seotud Odomzo'ga raviga. Seda vähitüüpi esineb tavaliselt päikesest kahjustatud nahal, see ei levi edasi ning seda saab ravida. Teavitage oma arsti, kui märkate mis tahes nahamuutusi.
- Ärge kunagi andke seda ravimit kellelegi teisele. Kõik ravi lõpuks kasutamata jäänud kapslid tuleb teil tagastada. Rääkige oma arsti või apteekriga, kuhu kapslid tagastada.

Vereanalüüsid Odomzo'ga ravi ajal

Arst teeb teile enne ravi alustamist ja vajadusel ka ravi ajal regulaarselt vereanalüüse. Nende analüüsidega kontrollitakse teie lihaste olukorda mõõtes veres teatud ensüümi sisaldust, mida kutsutakse kreatiinfosfokinaasiks.

Lapsed ja noorukid (alla 18 aasta)

Odomzo't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel alla 18 aasta. Selle ravimi kasutamisel on täheldatud probleeme kasvavate hammaste ja luudega. Odomzo võib põhjustada lastel ja noorukitel luukasvu peatumist. See võib esineda ka pärast ravi lõpetamist.

Muud ravimid ja Odomzo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Sealhulgas ravimid, mida saadakse ilma retseptita ja taimsed preparaadid. See on vajalik, sest Odomzo võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada Odomzo toimet või suurendada teie kõrvaltoimete esinemise tõenäosust.

Eriti on vaja arsti või apteekrit teavitada, kui te võtate midagi järgmistest ravimitest:

- ravimid, näiteks statiinid ja fibriinhappe derivaadid, mida kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse ravimiseks;
- vitamiin B3, nimetatakse ka niatsiiniks;
- ravimid, näiteks metotreksaat, mitoksantroon, irinotekaan või topotekaan, mida kasutatakse teatud vähktõbede või teiste haiguste raviks, nagu tõsised liigeshaigused (reumatoidartriit) ja psoriaas;
- ravimid, näiteks telitromütsiin, rifampitsiin või rifabutiin, mida kasutatakse bakterinfektsioonide ravimiseks;
- ravimid, näiteks ketokonasool (kuid mitte šampoonides ja kreemides), itrakonasool, posakonasool või vorikonasool, mida kasutatakse seeninfektsioonide ravimiseks;
- ravimid, näiteks klorokviin ja hüdroksüklorokviin, mida kasutatakse parasiitinfektsioonide ravimiseks, aga ka selliste haiguste raviks nagu reumatoidartriit või erütematoosluupus;
- ravimid, näiteks ritonaviir, sakvinaaviir või zidovudiin, mida kasutatakse AIDSi või HIV raviks;

- ravimid, näiteks karbamasepiin, fenütoiin või fenobarbitaal, mida kasutatakse ägedate krampihoogude raviks;
- ravim, mida nimetatakse nefasodooniks ja kasutatakse depressiooni raviks;
- ravim, mida nimetatakse penitsillamiiniks ja kasutatakse reumatoidartriidi raviks;
- taimne ravimpreparaat, mida nimetatakse liht-naistepunaks (tuntud ka kui *Hypericum perforatum*) ja kasutatakse depressiooni raviks.

Kui midagi eelpool loetletust kehtib teie kohta või te kahtlete milleski, rääkige enne Odomzo võtmist sellest oma arsti või apteekriga.

Neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega või neid tuleb vältida Odomzo'ga ravi ajal. Kui ta võtate neist midagi, on võimalik, et teie arst peab teile mõne muu ravimi välja kirjutama.

Kui Odomzo'ga ravi ajal kirjutatakse teile välja ravim, mida te pole varem võtnud, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Rasedus

Ärge võtke Odomzo't kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda ravi ajal või 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Kui te jääte rasedaks või kahtlustate rasedust, peate lõpetama Odomzo võtmise ja koheselt sellest oma arstile rääkima. Odomzo võib põhjustada lapsel tõsiseid sünnidefekte või põhjustada sündimata lapse surma. Üksikasjalikes juhistes (Odomzo raseduse vältimise programm), mille arst teile annab, on teave Odomzo toime kohta sündimata lastele.

Imetamine

Ärge toitke last rinnaga ravi ajal või 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Ei ole teada, kas Odomzo võib erituda rinnapiima ja kahjustada teie last.

Viljakus

Odomzo võib mõjutada naiste ja meeste viljakust. Kui plaanite tulevikus last saada, rääkige sellest eelnevalt oma arstile.

Raseduse vältimine naistele ja meestele

Naised

Enne Odomzo'ga ravi alustamist uurige arstilt, kas te olete võimeline rasedaks jääma, isegi kui teil ei ole menstruatsioone (menopaus). Hädavajalik on küsida oma arstilt, kas teil esineb rasestumise oht.

Kui te olete võimeline rasedaks jääma:

- peate järgima ettevaatusabinõusid, et mitte rasestuda Odomzo'ga ravi ajal;
- peate Odomzo'ga ravi ajal kasutama 2 rasestumisvastast meetodit, ühte väga tõhusat meetodit ja ühte barjäärimeetodit (vt näited allpool);
- peate jätkama rasestumisvastaste meetodite kasutamist 20 kuud pärast Odomzo võtmise lõpetamist, sest ravim püsib teie organismis pikka aega.

Teie arst arutab teiega, millised on teile kõige sobivamad rasestumisvastased meetodid.

Te peate kasutama ühte väga tõhusat meetodit, näiteks:

- emakasisene vahend („spiraal“);
- kirurgiline sterilisatsioon.

Te peate kasutama ka ühte barjäärimeetodit, näiteks:

- kondoom (võimalusel koos spermitsiidiga);
- väike emakakaela kate (võimalusel koos spermitsiidiga).

Arst teeb teile rasedustesti:

- vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist – veendumaks, et te ei ole juba rase;
- ravi ajal üks kord kuus.

Te peate ravi ajal ja 20 kuu jooksul pärast ravi lõppu teavitama oma arsti otsekohe sellest, kui

- arvate, et mingil põhjusel rasestumisvastane vahend ei toiminud;
- teie menstruatsioonid lõpevad;
- lõpetate rasestumisvastaste vahendite kasutamise;
- peate muutma rasestumisvastaseid vahendeid.

Mehed

Odomzo'ga ravi ajal kasutage alati kondoomi (võimalusel koos spermitsiidiga), kui olete seksuaalvahekorras naispartneriga, isegi kui teile on tehtud vasektomia. See on vajalik ka 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rääkige sellest otsekohe oma arstile, kui teie partner jääb rasedaks sellel ajal, kui te võtate Odomzo't ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Te ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal ning 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Odomzo ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Kui te ei ole kindel, rääkige sellest oma arstile.

Odomzo sisaldab laktoosi

Odomzo sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Odomzo't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Selle ravimi võtmine

Soovitav annus on 200 mg (1 kapsel) ööpäevas.

- Ärge sööge 2 tundi enne ja 1 tund pärast Odomzo võtmist.
- Võtke kapsel iga päev ligikaudu samal ajal. See aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.
- Kapsel neelake tervelt. Ärge avage, närige ega purustage kapslit. Väلتige kokkupuudet kapsli sisuga, kuna sellel võib olla kahjulik mõju.

Ärge muutke annust ilma arstiga rääkimata. Ärge ületage soovitatud ööpäevast annust, mille arst teile välja kirjutas. Kui te oksendate pärast ravimi allaneelamist, ärge võtke uut annust enne järgmist ettenähtud ravimi võtmise aega.

Kui kaua Odomzo't võtta

Võtke Odomzo't nii kaua, kui arst on seda teile öelnud. Rääkige oma arsti või apteekriga, kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua te peate Odomzo't võtma.

Kui te võtate Odomzo't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Odomzo't rohkem kui ette nähtud või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, rääkige sellest oma arstile või minge otsekohe haiglasse. Võtke ravim, selle pakend ning infoleht kaasa.

Kui te unustate Odomzo't võtta

Kui te unustate Odomzo't võtta, siis võtke ravim niipea, kui se teile meenub. Kui ettenähtud ravimi võtmise ajast on möödas rohkem kui kuus tundi, jätke ärajäänud annus võtmata ning järgmine annus võtke järgmisel ettenähtud ravimi võtmise ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Odomzo võtmise

Ärge lõpetage Odomzo võtmist arstiga eelnevalt konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Odomzo võib põhjustada tõsiseid sünnidefekte, te ei tohi selle ravimi võtmise ajal jääda rasedaks (täiendavat teavet vt lõigus 2 „Rasedus“, „Imetamine“, „Viljakus“ ning „Raseduse vältimine naistele ja meestele“).

Lõpetage Odomzo võtmine ja rääkige sellest otsekohe oma arstile, kui te märkate järgmisi sümptome, mis võivad olla allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kõriturse;
- tõsine nahasügelus koos punase lööbe või kõrgemate kohtadega.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Rääkige sellest otsekohe oma arstile või apteekrile, kui te märkate järgmist:

- tõsine lihaskramp, -valu või -nõrkus. Need võivad olla rabdomüolüüsiks nimetatud häire nähud, millega kaasneb lihaskoe lagunemine.
- tume uriin, uriinierituse vähenemine või puudumine. Need võivad olla lihaskiudude lagunemise nähud, mis kahjustavad teie neerusid.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Kui mõni neist kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Väga sage: võib tekkida rohkem kui 1-l inimesel 10-st

- lihaskrambid, lihavalu, valu luudes, sidemetes ja kõõlustes;
- menstruatsiooni lakkamine;
- kõhulahtisus või kõrvetised;
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- maitsetundlikkuse häired või imelik maitse suus;
- kõhuvalu;
- iiveldus;
- oksendamine;
- sügelus;
- juuste väljalangemine;
- väsimus;
- valu;
- kehakaalu langus.

Sage: võib tekkida kuni 1-l inimesel 10-st

- maoärritus või seedehäire;
- kõhukinnisus;
- lööve;
- ebanormaalne juuksekasv;
- janu, vähenenud uriinieritus, kehakaalu langus, kuiv õhetav nahk, ärritatavus (madala vedelikusisalduse võimalikud nähud, nimetatakse ka dehüdratsiooniks).

Odomzo'ga ravi ajal võib teil esineda **kõrvalekaldeid vereanalüüsi tulemustes**, mis võib teie arstile teavet anda muutuste kohta keha teatud osade talitluses, näiteks:

- järgmiste ensüümide kõrgeenenud tase: kreatiinfosfokinaas (lihastalitlus), lipaas ja/või amülaas (pankrease talitlus),alaniinaminotransferaas (ALAT) ja/või aspartaaminotransferaas (ASAT) (maksatalitlus);

- kreatiniinisalduse suurenemine (neerutalitlus);
- veresuhrusisalduse suurenemine (nimetatakse ka hüperglükeemiaks);
- hemoglobiinisisalduse vähenemine (vajalik hapniku transportimiseks veres);
- vere valgeliblede arvu vähenemine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Odomzo't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Odomzo sisaldab

- Toimeaine on sonidegiib (fosfaadina). Üks kapsel sisaldab 200 mg sonidegiibi.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: krosповидоон tüüp A, laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Odomzo sisaldab laktoosi“), magneesiumstearaat, poloksameer 188, veevaba kolloidne ränidioksiid, naatriumlaaurüülsulfaat.
 - Kapsli kest: želatiin, punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171).
 - Trükitint: must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520), šellak.

Kuidas Odomzo välja näeb ja pakendi sisu

Odomzo 200 mg kapslid on roosad ja läbipaistmatud. Nendel on märgistus „SONIDEGIB 200MG“ ja „NVR“.

Odomzo on saadaval 10 x 1 kapsliga üheannuselistes perforeeritud blisterpakendites. Ravim on saadaval 10 ja 30 kapsliga pakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Odomzo raseduse vältimise programmi osana antakse patsiendile:

- patsiendi brožüür;
- patsiendi meeldetuletuskaart.

Täiendava teabe saamiseks vaata neid materjale.