

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Odomzo 200 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg szonidegib kemény kapszulánként (foszfát formájában).

Ismert hatású segédanyag

38,6 mg laktóz-monohidrát kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Fehér vagy majdnem fehér, szemcsés port tartalmazó, nem átlátszó, rózsaszín kemény kapszula, a kapszula kupakon fekete tintával írt „NVR” és a kapszula testen fekete tintával írt „SONIDEGIB 200MG” felirattal.

A kapszula mérete „#00 méret” (méret: 23,3 × 8,53 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Odomzo a lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomában (BCC) szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem kezelhetők kuratív műtéttel vagy sugárkezeléssel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Odomzo-t kizárólag az engedélyezett indikációk kezelésében jártas szakorvos írhatja fel, illetve csak a felügyelete alatt rendelhető.

Adagolás

A szonidegib javasolt adagja naponta egyszer 200 mg, szájon át bevéve.

A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg nem alakul ki elfogadhatatlan toxicitás.

A dózis módosítása kreatin-foszfokináz- (CPK-) emelkedés és az izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók esetén

Az adagolás átmeneti felfüggesztése és/vagy az Odomzo-kezelés dózisének csökkentése lehet szükséges a CPK-szint emelkedése és az izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók esetén.

Az 1. táblázat összefoglalja a tünetekkel járó CPK-szint emelkedés és izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos események (mint például myalgia, myopathia és/vagy izomspasmus) kezelésére vonatkozó, az adagolás felfüggesztésével és/vagy az Odomzo-kezelés dózisének csökkentésével kapcsolatos ajánlásokat.

1. táblázat Javasolt dózismódosítások és kezelés a tünetekkel járó CPK-szint emelkedés és izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók esetén

CPK-szint emelkedés	A dózismódosításra* és a kezelésre vonatkozó ajánlások
<p>1. fokozat [CPK-szint emelkedés >ULN - 2,5 × ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A kezelés ugyanazzal a dózissal folytatandó, és a CPK-szintet a kiindulási szintre történő csökkenésig hetente, majd azt követően havonta monitorozni kell. Az izomrendszeri tüneteket a kiindulási szintre történő csökkenésig monitorozni kell. • A vesefunkciót (szérum kreatininszint) rendszeresen ellenőrizni kell, és gondoskodni kell a beteg megfelelő hidratáltságáról.
<p>2. fokozat, vesekárosodás nélkül (szérum kreatininszint ≤ ULN) [CPK-szint emelkedés >2,5 × ULN - 5 × ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A kezelést meg kell szakítani, és a CPK-szintet a kiindulási szintre történő csökkenésig hetente monitorozni kell. • Az izomrendszeri tüneteket a kiindulási szintre történő csökkenésig monitorozni kell. A tünetek megszűnésekor a kezelés ugyanazzal a dózissal újra elkezdhető, és azt követően a CPK-szintet havonta mérni kell. • A vesefunkciót (szérum kreatininszint) rendszeresen ellenőrizni kell, és gondoskodni kell a beteg megfelelő hidratáltságáról. • Ha a tünetek ismét jelentkeznek, a kezelést a kiindulási szintre történő csökkenésig meg kell szakítani. A szonidegib adását újra el kell kezdeni, minden második nap, 200 mg-os adagban, és ugyanazt a monitorozási ajánlást kell követni. Ha a tünetek a másnapokénti adagolás ellenére is perzisztálnak, a kezelés abbahagyása mérlegelendő.

<p>3. vagy 4. fokozat, vesekárosodás nélkül (szérum kreatininszint \leq ULN) [3. fokozat (CPK-szint emelkedés $>5 \times$ ULN - $10 \times$ ULN)] [4. fokozat (CPK-szint emelkedés $>10 \times$ ULN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A kezelést meg kell szakítani, és a CPK-szintet a kiindulási szintre történő csökkenésig hetente monitorozni kell. Az izomrendszeri tüneteket a kiindulási szintre történő csökkenésig monitorozni kell. • A vesefunkciót (szérum kreatininszint) rendszeresen ellenőrizni kell, és gondoskodni kell a beteg megfelelő hidratáltságáról. • Ha a vesefunkció nem károsodott, és a CPK-szint a kiindulási szintre csökken, a kezelés minden második nap, 200 mg-os adagban történő újrakezdése mérlegelendő. A szonidegib ismételt alkalmazása után a CPK-szintet 2 hónapig hetente, majd azt követően havonta kell mérni.
<p>2., 3. vagy 4. fokozat, vesekárosodás mellett (szérum kreatininszint \leq ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ha a vesefunkció károsodott, a kezelést fel kell függeszteni, és gondoskodni kell a beteg megfelelő hidratáltságáról, és vizsgálni kell a beszűkült veseműködés egyéb, szekunder okait is. • A CPK- és a szérum kreatininszintet a kiindulási szintre történő csökkenésig hetente monitorozni kell. Az izomrendszeri tüneteket a kiindulási szintre történő csökkenésig monitorozni kell. • Ha a CPK- és a szérum kreatininszint visszatér a kiindulási szintre, a kezelés minden második nap, 200 mg-os adagban történő újrakezdése mérlegelendő, a CPK-szintet 2 hónapig hetente, majd azt követően havonta mérni kell. Ellenkező esetben a kezelést végleg abba kell hagyni.

* A dózismódosításra vonatkozó fenti ajánlások a National Cancer Institute (USA) által készített, a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumain (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (4.03 verzió) alapulnak. A CTCAE a nemkívánatos események standard klasszifikációja, és a daganatellenes kezelésre alkalmazott gyógyszerek értékelésére alkalmazzák.

ULN: a normálérték felső határa

Egyéb dózismódosítások

A súlyos vagy intolerábilis mellékhatások kezeléséhez az adagolás átmeneti felfüggesztésére (a dózis későbbi csökkentésével vagy anélkül) vagy végleges abbahagyására lehet szükség.

Amikor az adagolás felfüggesztése szükséges, akkor a mellékhatás \leq 1. fokozatúra történő enyhülése után az Odomzo ugyanazzal az adaggal való ismételt elkezdése mérlegelendő.

Ha dóziscsökkentés szükséges, akkor az adagot másnaponként 200 mg-ra kell csökkenteni. Ha a másnaponkénti adagolásra történő váltást követően ugyanaz a gyógyszer okozta mellékhatás jelentkezik, és nem javul, az Odomzo-kezelés abbahagyása mérlegelendő.

A szonidegib hosszú felezési ideje miatt a szonidegib dózis elhagyásának vagy módosításának a különböző nemkívánatos reakciókra gyakorolt teljes hatása várhatóan rendszerint néhány hét múlva következik be (lásd 5.2 pont).

A kezelés időtartama

A klinikai vizsgálatokban az Odomzo-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. A kezelés megszakítását az individuális tolerabilitásnak megfelelően legfeljebb 3 hétre engedélyezték.

A kezelés folytatásának előnyét rendszeresen értékelni kell, a kezelés optimális időtartamának meghatározásával, ami minden egyes betegnél eltérő lehet.

Speciális betegcsoportok

Vesemkárosodásban szenvedő betegek

A szonidegibet kifejezetten a vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatban nem vizsgálták. A rendelkezésre álló adatok alapján a szonidegib veséken keresztül történő eliminációja elhanyagolható. Egy populációs farmakokinetikai analízis azt találta, hogy az enyhe vagy közepes súlyos vesekárosodásnak nem volt jelentős hatása a szonidegib látszólagos clearance-ére (CL/F), ami arra utal, hogy a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem állnak rendelkezésre hatásossági és biztonságossági adatok.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Idősek (≥ 65 év)

A 65 éves és idősebb betegeknél a biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó adat nem utal arra, hogy ezeknél a betegeknél dózismódosítás szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Odomzo biztonságosságát és hatásosságát basalsejtes carcinómában szenvedő gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Odomzo szájon át történő alkalmazásra való. A kapszulákat egészben kell lenyelni. Tilos azokat szétrágni vagy összetörni. A kapszulákat a teratogenitás kockázata miatt tilos szétnyitni (lásd 5.3 pont).

Az étkezéssel együtt való bevitelkor kialakuló magasabb szonidegib-expozíció miatt jelentkező nemkívánatos reakciók megnövekedett kockázatának megelőzése érdekében az Odomzo-t legalább két órával étkezés után, és legalább egy órával a következő étkezés előtt kell bevenni (lásd 5.2 pont). Ha a kezelés alatt hányás jelentkezik, akkor nem megengedett, hogy a következő tervezett dózis előtt a beteg ismételtén bevegye az adagot.

Ha egy adag kimarad, azt, amint felismerésre kerül, be kell venni, kivéve akkor, ha a tervezett beszedési idő óta már több mint hat óra eltelt. Ebben az esetben a betegnek várnia kell, és a következő tervezett adagot kell bevennie.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség és szoptatás (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Fogamzóképes korban lévő nők, akik nem tesznek eleget az Odomzo terhességmegelőzési programban foglaltaknak (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók

A II. fázisú pivotális vizsgálatban izomspasmust, myalgia, myopathiát és CPK-szint emelkedést észleltek. A napi 200 mg Odomzo-val kezelt betegek többségénél, akiknek 2. vagy magasabb fokozatú CPK-szint emelkedésük volt, a CPK-szint emelkedés előtt izomtűnetek alakultak ki. A legtöbb betegnél az izomtűnetek és CPK-szint emelkedés megfelelő kezelés mellett megszűnt.

Minden, az Odomzo-kezelést elkezdő beteget tájékoztatni kell az izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók kockázatáról, beleértve a rhabdomyolysis lehetőségét is. Utasítani kell őket, hogy azonnal jelentsenek minden, az Odomzo-kezelés alatt kialakuló, megmagyarázhatatlan izomfájdalmat, izomérzékenységet vagy izomgyengeséget, vagy azt, ha a tünetek a kezelés abbahagyását követően is fennmaradnak.

A CPK-szintet a kezelés elkezdése előtt, és azt követően, amikor az klinikailag indokolt, például ha izomrendszerrel összefüggő tünetekről számolnak be, ellenőrizni kell. Ha CPK-szint klinikailag figyelemre méltó emelkedését észlelik, a vesefunkciót értékelni kell (lásd 4.2 pont).

A dózis módosítását vagy a kezelés megszakítását tartalmazó irányelveket követni kell (lásd 4.2 pont). A magas fokozatú CPK-szint emelkedés helyi gyógyszerelési gyakorlat és kezelési irányelvek szerint történő ellátására irányuló szupportív terápia mérlegelendő, beleértve a megfelelő hidratáltságot is.

A betegeknél szorosan monitorozni kell az izomrendszerrel összefüggő tüneteket, ha az Odomzo-t olyan, meghatározott gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, amelyek növelhetik az izomtoxicitás kialakulásának potenciális kockázatát (például CYP3A4-inhibitorok, klorokvin, hidroxiklorokvin, fibrátsav származékok, penicillamin, zidovudin, niacin és HMG-CoA-reduktáz gátlók) (lásd 4.5 pont).

A neuromuscularis kórképekben szenvedő betegeket (pl. gyulladásoos myopathiák, izomdystrophia, amyotrophiás lateral sclerosis, spinalis muscularis atrophia) az izomtoxicitás fokozott kockázata miatt szorosan monitorozni kell.

Embryoföetalis halálozás vagy súlyos veleszületett rendellenességek

Az Odomzo embryoföetalis halálozást vagy súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat, ha terhes nőknek adják. Hatásmechanizmusa alapján állatkísérletekben kimutatták, hogy a szonidegib teratogén és foetotoxicus. Az Odomzo-t tilos terhes nőknek adni, és tilos a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 20 hónapig teherbe esniük.

A fogamzóképes korban lévő nő definiálásának kritériumai

A fogamzóképes korban lévő nő az Odomzo terhességmegelőzési programban meghatározottak szerint olyan, szexuálisan érett nő, aki(nek):

- a megelőző 12, egymást követő hónap alatt bármikor menstruált,
- nem esett át hysterectomián vagy bilaterális oophorectomián, vagy nincs orvosilag igazolt, végleges, korai petefészekelégtelensége,
- nincs XY genotípusa, Turner-szindrómája vagy uterus agenesise,
- daganatellenes kezelést követően, beleértve az Odomzo-kezelést is, amenorrhoeássá válik.

Tanácsadás

Fogamzóképes korban lévő nőknek

Az Odomzo ellenjavallt az olyan fogamzóképes korban lévő nőknek, akik nem tesznek eleget az Odomzo terhességmegelőzési programban foglaltaknak. A fogamzóképes korban lévő nőnek meg kell értenie, hogy:

- az Odomzo teratogén kockázatot jelent a meg nem született gyermek számára.
- tilos Odomzo-t szednie, ha terhes, vagy ha terhességet tervez.

- az Odomzo-kezelés elkezdése előtti 7 napon belül egy egészségügyi szakember által elvégzett negatív terhességi teszttel kell rendelkeznie.
- a terhességi tesztjének a kezelés alatt minden hónapban negatívnak kell lennie, még akkor is, ha amenorrhoeássá vált.
- a kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után 20 hónapig tilos teherbe esnie.
- képesnek kell lennie betartani a hatékony fogamzásgátló intézkedéseket.
- az Odomzo szedése ideje alatt kétféle javasolt fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd a „Fogamzásgátlás” részt alább és a 4.6 pontban), kivéve, ha vállalja, hogy nem vesz részt nemi aktusban (absztinencia).
- el kell mondania az egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak bármelyike előfordul a kezelés alatt és az utolsó adagja utáni 20 hónap alatt, ha:
 - teherbe esik, vagy bármilyen okból azt hiszi, hogy terhes lehet,
 - kimaradt a várt menstruációs ciklusa,
 - abbahagyja a fogamzásgátlás alkalmazását, kivéve, ha vállalja, hogy nem vesz részt nemi aktusban (absztinencia),
 - változtatnia kell a fogamzásgátló módszeren.
- az Odomzo-kezelés alatt és az utolsó adag bevétele után 20 hónapig tilos szoptatnia.

Férfiaknak

A szonidegib átjuthat az ondófolyadékba. A magzati expozíció lehetőségének elkerülése érdekében a férfi betegnek meg kell értenie, hogy:

- az Odomzo teratogén kockázatot jelent a meg nem született gyermek számára, ha a férfi védekezés nélkül folytat szexuális tevékenységet egy terhes nővel.
- mindig alkalmaznia kell a javasolt fogamzásgátlást (lásd a „Fogamzásgátlás” részt alább és a 4.6 pontban).
- el kell mondania a kezelőorvosának, ha, miközben a férfi Odomzo-t szed, vagy az utolsó adag bevitelét követő 6 hónapon belül a nőpartnerre teherbe esik.

Az egészségügyi szakembereknek

Az egészségügyi szakembereknek oktatniuk kell a betegeket, hogy megértsék és tudomásul vegyék az Odomzo terhességmegelőzési program összes kikötését.

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek két javasolt fogamzásgátló módszert, köztük egy nagyon hatásos módszert és egy mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, amíg Odomzo-t szednek és a kezelés befejezése után is 20 hónapon át (lásd 4.6 pont).

Férfiak

A férfi betegeknek, még azoknak is, akiknek vasectomiájuk volt, mindig óvszert (spermicidet tartalmazót, ha az elérhető) kell használniuk, amíg Odomzo-t szednek, és 6 hónapig a kezelés befejezése után, amikor nőpartnerükkel folytatnak szexuális aktust (lásd 4.6 és 5.3 pont).

Terhességi vizsgálat

A fogamzóképes korban lévő nők terhességi státuszát az Odomzo-kezelést megelőző 7 napon belül és a kezelés alatt havonként meg kell állapítani, egy egészségügyi szakember által végzett teszttel. A terhességi teszt minimális szenzitivitása 25 mNE/ml kell legyen, a helyi lehetőségek szerint. Terhesség esetén a kezelést tilos elkezdeni. A kezelés alatt kialakuló terhesség esetén az Odomzo adását azonnal abba kell hagyni (lásd 5.3 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az Odomzo-kezelés alatt amenorrhoea alakul ki, a kezelés ideje alatt folytatni kell a terhességi tesztek havonkénti elvégzését.

Felírási és kiadási megszorítások fogamzóképes korban lévő nők esetén

Az Odomzo első felírásának és kiadásának a negatív terhességi tesztől számított 7 napon belül kell megtörténnie. Az Odomzo csak 30 napos kezelésre írható fel, és a kezelés folytatásához új recept

szükséges.

Oktatóanyag

Annak érdekében, hogy segítsék az egészségügyi szakembereket és a betegeket, hogy elkerüljék az embryonális és foetalis Odomzo-expozíciót, a forgalomba hozatali engedély jogosultja oktatóanyagot bocsát majd rendelkezésre (Odomzo terhességmegelőzési program), hogy még inkább tudatosítsa a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos potenciális kockázatokat.

Véradás

A betegeket utasítani kell arra, hogy ne adjanak vért, amíg Odomzo-t szednek, és a kezelés befejezése után legalább 20 hónapig.

Spermadonáció

A férfi betegek, amíg Odomzo-t szednek, és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig nem adhatnak spermát.

Az epifízis korai fúziója

Hedgehog (Hh) szignalizációs útvonalat gátló gyógyszereknek kitett gyermek- és serdülőkorú betegeknél az epifízis korai fúziójáról számoltak be. Egyes esetekben a fúzió a gyógyszer abbahagyása után progrediált (lásd 4.8 pont).

Kölcsönhatások

Az erős CYP-induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin vagy fenitoin) végzett egyidejű kezelést kerülni kell, mivel a szonidegib csökkent plazmakoncentrációjának és csökkent hatásosságának kockázata nem zárható ki (lásd még 4.5 pont).

Cutan squamosus sejtes carcinoma (cuSCC)

Az előrehaladott basalsejtes carcinomában szenvedő betegeknél magasabb lehet a cutan squamosus sejtes carcinoma kialakulásának a kockázata. Az Odomzo-val kezelt, előrehaladott basalsejtes carcinomában szenvedő betegeknél cutan squamosus sejtes carcinoma eseteket jelentettek. Nem határozták meg, hogy a cutan squamosus sejtes carcinoma összefügg-e az Odomzo-kezeléssel. Ezért az összes beteg rutinszerűen monitorozni kell az Odomzo szedésének ideje alatt, és a cutan squamosus sejtes carcinomát a hagyományos módon kezelni kell.

További óvintézkedések

A betegeket utasítani kell arra, hogy soha ne adják oda ezt a gyógyszert más személynek. Minden, a kezelés végén felhasználatlanul maradt kapszulának a megsemmisítését a betegnek a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani (például a kapszulákat a gyógyszerészéhez vagy az orvosához visszavinni).

Segédanyagok

Az Odomzo kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A szonidegib elsősorban a CYP3A4 által végzett metabolizmuson megy keresztül, és a CYP3A4 erős inhibitorainak vagy induktorainak egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti vagy csökkentheti a szonidegib koncentrációkat.

Hatóanyagok, amelyek növelhetik a szonidegib plazmakoncentrációját

Egészséges alanyoknál egyetlen, 800 mg-os szonidegib adagnak az erős CYP3A-inhibitor ketokonazzal (naponta kétszer 200 mg 14 napig) történő együttes alkalmazása a szonidegib AUC-értékének 2,25-szoros és C_{max} -értékének 1,49-szoros emelkedését eredményezte, a szonidegib monoterápiához képest. Az erős CYP3A4-inhibitorok hosszabb (pl. 14 napnál hosszabb) ideig tartó egyidejű alkalmazása a szimulációk alapján a szonidegib-expozíció nagyobb arányú változásához fog vezetni. Ha egy erős CYP3A-inhibitor egyidejű alkalmazása szükséges, akkor a szonidegib adagját másnaponként 200 mg-ra kell csökkenteni. Az erős CYP3A-inhibitorok közé tartozik, de nem kizárólag a ritonavir, szakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol és nefazodon. A betegeknél gondosan monitorozni kell a nemkívánatos eseményeket, ha ezeknek a szereknek valamelyikét a szonidegibbel együtt alkalmazzák.

Hatóanyagok, amelyek csökkenthetik a szonidegib plazmakoncentrációját

Egészséges alanyoknál egyetlen, 800 mg-os szonidegib adagnak az erős CYP3A-induktor rifampicinnel (naponta 600 mg 14 napig) történő együttes alkalmazása a szonidegib AUC-értékének 72%-os és C_{max} -értékének 54%-os csökkenését eredményezte, a szonidegib önmagában történő adásához képest. A szonidegib és erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása csökkenti a szonidegib plazmakoncentrációját. Az erős CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ezek közé tartoznak, de nem kizárólag a karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifabutin, rifampicin és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*). Ha egy erős CYP3A4-induktort egyidejűleg kell alkalmazni a szonidegibbel, akkor a szonidegib napi dózisének 400-800 mg-ra történő emelése mérlegelendő. A farmakokinetikai adatok alapján ez a szonidegib dózis, ha az induktorral történő egyidejű kezelés nem hosszabb, mint 14 nap, várhatóan abba a tartományba korrigálja az AUC-t, amit induktorok nélkül észleltek. Hosszabb ideig tartó egyidejű kezelés az induktorral nem javasolt, mert a szonidegib-expozíció csökkenni fog, és ez ronthatja a hatásosságot. Ha az erős induktor adását abbahagyják, annak a szonidegib adagnak az adását kell újra elkezdeni, amit az erős induktor előtt alkalmaztak.

Egy klinikai vizsgálatból származó eredmények a szonidegib-expozíció változását (az AUC 32%-os és a C_{max} 38%-os csökkenését) igazolták egyetlen 200 mg-os adag Odomzo és napi 40 mg ezomeprazol (egy protonpumpa-inhibitor) 6 napig történő egyidejű alkalmazása után, egészséges vizsgálati alanyoknál. Ez a kölcsönhatás várhatóan klinikailag nem jelentős.

A szonidegib más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

A szonidegib a CYP2B6 és a CYP2C9 kompetitív inhibitora *in vitro*. Azonban, rákos betegeknél végzett gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatási vizsgálat azt mutatja, hogy a bupropion (CYP2B6 szubsztrát) és a warfarin (CYP2C9 szubsztrát) szisztémás expozíciója nem változott a szonidegib együttes adásakor. A szonidegib az emlőrák rezisztencia protein (BCRP) inhibitora is ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$). A BCRP transzporter szubsztrátokat egyidejűleg alkalmazó betegeknél gondosan monitorozni kell a gyógyszer okozta mellékhatásokat. Azokat a hatóanyagokat, amelyek szűk terápiás tartományú BCRP szubsztrátok (pl. metotrexát, mitoxantron, irinotekán, topotekán) kerülni kell.

Hatóanyagok, amelyekről gyakoribbak lehetnek az izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók

Az átfedő toxicitások miatt azoknál az Odomzo-t szedő betegeknél, akik olyan gyógyszereket is szednek, amelyekről ismert, hogy emelik az izomrendszerrel összefüggő toxicitás kockázatát, nagyobb lehet az izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók kialakulásának kockázata. Ha izomtűnetek alakulnak ki, a beteget szorosan monitorozni, és a dózis módosítását mérlegelni kell.

A II. fázisú pivotális vizsgálatban 12 (15,2%) olyan beteget kezeltek 200 mg Odomzo-val, aki egyidejűleg HMG-CoA-reduktáz gátlókat is szedett (9 szedett pravasztatint, 3 szedett nem pravasztatin HMG-CoA-reduktáz gátlót, köztük rozuvasztatint és szimvasztatint). Ezek közül a betegek közül

7-nek (58,3%) volt legfeljebb 1. fokozatú izomtünete, míg a HMG-CoA-reduktáz gátlókat nem szedő betegek közül 43 (64,1%) tapasztalt legfeljebb 3. fokozatú tüneteket. A HMG-CoA-reduktáz gátlókat szedő beteg közül egy sem észlelt 3./4. fokozatú CPK-szint emelkedést, szemben 6 (9,0%), HMG-CoA-reduktáz gátlót nem szedő beteggel.

Kölcsönhatások ételekkel

A szonidegib biohasznosulása táplálék jelenlétében emelkedett (lásd 5.2 pont). Az Odomzo-t legalább két órával étkezés után, és legalább egy órával a következő étkezés előtt kell bevenni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők

A szonidegib embryofoetalis halálózást vagy súlyos veleszületett rendellenességeket okozó kockázata miatt az Odomzo-t szedő nőknek tilos terhesnek lenniük vagy teherbe esniük a kezelés alatt és a kezelés befejezése után még 20 hónapig (lásd 4.4 pont).

Az Odomzo ellenjavallt az olyan fogamzóképes korban lévő nőknél, akik nem tesznek eleget az Odomzo terhességmegelőzési programban foglaltaknak (lásd 4.3 pont).

Terhesség és kimaradt menstruációs ciklusok esetén

Ha a beteg teherbe esik, kimarad egy menstruációs ciklusa vagy bármilyen okból feltételezhető, hogy terhes lehet, akkor azonnal értesítenie kell a kezelőorvosát.

Az Odomzo-kezelés alatt a menstruáció tartós kimaradásakor az orvosi vizsgálatig és az eredmény megerősítéséig azt kell feltételezni, hogy ez terhességre utal.

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőnek képesnek kell lennie betartani a hatékony fogamzásgátló intézkedéseket. Az Odomzo-kezelés alatt és az utolsó adag után 20 hónapig a nőknek kétféle javasolt fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, köztük egy nagyon hatásos módszert és egy mechanikus fogamzásgátló módszert. Azoknak a fogamzóképes korban lévő nőknek, akiknek a ciklusa szabálytalan vagy megszűnt, az összes, hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsot követniük kell.

Férfiak

Nem ismert, hogy a szonidegib megtalálható-e az ondófolyadékban. A férfiak nem szabad gyermeket nemzeniük, és nem adhatnak spermát, amíg Odomzo-t szednek, és a kezelés befejezése után legalább 6 hónapig. A terhesség alatti potenciális foetalis expozíció elkerülése érdekében még azoknak a férfi betegeknek is, akiknek vasectomiájuk volt, ha női partnerükkel nemi életet élnek, mindig óvszert kell használniuk (spermicidet tartalmazót, ha az elérhető), amíg Odomzo-t szednek, és az utolsó adag után még 6 hónapig.

Az alábbiak a nagyon hatásos módszerek javasolt formái

- Tuba sterilizáció
- Vasectomia
- Intrauterin fogamzásgátló eszköz (IUD)

Az alábbiak a javasolt, mechanikus fogamzásgátló módszerek

- Bármilyen férfi óvszer (spermicides, ha az elérhető)
- Hüvelyi pesszárium (spermicides, ha az elérhető)

Terhesség

A szonidegib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek során teratogenitást és foetotoxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az Odomzo terhesség alatt ellenjavallt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szonidegib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél a szonidegib által okozott súlyos gyógyszer mellékhatások, például a súlyos fejlődési rendellenességek potenciálja miatt az Odomzo-t szedő nőknek a kezelés alatt és a kezelés befejezése után 20 hónapig tilos szoptatniuk (lásd 5.3 pont).

Termékenység

A patkányokkal és kutyákkal végzett vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy az Odomzo-kezelés mellett a hím és a nőstény fertilitás irreverzibilisen károsodhat (lásd 5.3 pont). Ezen kívül a klinikai vizsgálatokban a fogamzóképes korú nőknél amenorrhoeát figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az Odomzo-kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes korú nőkkel meg kell beszélni a fertilitás megőrzésére vonatkozó stratégiákat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Odomzo nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A II. fázisú pivotális vizsgálat összesen 229, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló basalsejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegnél értékelte az Odomzo biztonságosságát. A betegeket napi 200 mg Odomzo-val (n = 79) vagy napi 800 mg Odomzo-val (n = 150) kezelték. A kezelés medián időtartama 11,0 hónap volt a javasolt, 200 mg-os adag Odomzo-val kezelt betegeknél (szélső értékek: 1,3 - 41,3 hónap). A kezelés ideje alatt vagy az utolsó adag beszedését követő 30 napon belül egy haláleset fordult elő a metasztatizáló basalsejtes carcinomában vagy a lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomában szenvedő, 200 mg Odomzo-t szedő betegeknél.

A 200 mg Odomzo-val kezelt betegek $\geq 10\%$ -ánál kialakuló, leggyakoribb, gyógyszer okozta mellékhatások a következők voltak: izomspasmus, alopecia, dysgeusia, fáradtság, hányinger, musculoskeletális fájdalom, hasmenés, testtömeg-csökkenés, étvágycsökkenés, myalgia, hasi fájdalom, fejfájás, fájdalom, hányás és pruritus.

A 200 mg Odomzo-val kezelt betegek $\geq 2\%$ -ánál kialakuló, leggyakoribb, gyógyszer okozta 3./4. fokozatú mellékhatások a következők voltak: fáradtság, testtömeg-csökkenés és izomspasmus.

A jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások között (2. táblázat) a gyakoriság nagyobb volt a 800 mg Odomzo-t szedő betegeknél, mint a 200 mg Odomzo-t szedő betegeknél, kivéve a musculoskeletális fájdalmat, a hasmenést, a hasi fájdalmat, a fejfájást és a pruritust. Ez igaz volt még a 3./4. fokozatú mellékhatásokra is, kivéve a fáradtságot.

A gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos felsorolása

A javasolt adag mellett, a II. fázisú pivotális klinikai vizsgálatban észlelt, gyógyszer okozta mellékhatások (2. táblázat) a Szabályozó tevékenységek orvosi információs szótára (MedDRA) 18 verziója szerinti szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS

III) kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A fázis II pivótális vizsgálatban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások

Elsődleges szervrendszeri kategória Preferált kifejezés	Gyakoriság, minden fokozat 200 mg
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Csökkent étvágy	Nagyon gyakori
Dehidráció	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Dysgeusia	Nagyon gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Hányinger	Nagyon gyakori
Hasmenés	Nagyon gyakori
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori
Hányás	Nagyon gyakori
Dyspepsia	Gyakori
Székrekedés	Gyakori
Gastro-oesophagealis reflux betegség	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Alopecia	Nagyon gyakori
Pruritus	Nagyon gyakori
Bőrkiütés	Gyakori
Kóros szőrnövekedés	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Izomgörcsök	Nagyon gyakori
Musculoskeletalis fájdalom	Nagyon gyakori
Myalgia	Nagyon gyakori
Myopathia [izomfáradtság vagy izomgyengeség]	Gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Amenorrhoea*	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Fáradtság	Nagyon gyakori
Fájdalom	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Testtömeg-csökkenés	Nagyon gyakori
* A 200 mg Odomzo-t kapó 79 beteg közül 5 nő volt fogamzóképes korban. Közülük amenorrhoeát 1 betegnél figyeltek meg (20%).	

Klinikailag jelentős laboratóriumi eltérések

A 200 mg Odomzo-val kezelt betegeknél $\geq 5\%$ -os előfordulási gyakorisággal kialakuló, leggyakrabban jelentett, 3./4. fokozatú laboratóriumi eltérések a következők voltak: lipázemelkedés és CPK-emelkedés (3. táblázat).

3. táblázat Laboratóriumi eltérések*

Laboratóriumi vizsgálatok	Gyakoriság, minden fokozat 200 mg
Haematologiai paraméterek	
Csökkent haemoglobinszint	Nagyon gyakori
Csökkent lymphocytaszám	Nagyon gyakori
Biokémiai paraméterek	
Emelkedett kreatininszint a vérben	Nagyon gyakori
Emelkedett szérum kreatin-foszfokinázszint (CPK)	Nagyon gyakori
Emelkedett vércukorszint	Nagyon gyakori
Emelkedett lipázszint	Nagyon gyakori
Emelkedett alanin-aminotranszferázszint (ALAT/SGPT)	Nagyon gyakori
Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint (ASAT/SGOT)	Nagyon gyakori
Emelkedett amilázszint	Nagyon gyakori
* A legrosszabb, kezelés utáni laboratóriumi érték alapján, tekintet nélkül a kiindulási értékre, a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) 4.03-as verziója szerint osztályozva.	

Egyes kiválasztott, gyógyszer okozta nemkívánatos reakciók leírása

Izomrendszerrel összefüggő nemkívánatos reakciók, beleértve a CPK-szint emelkedést is

Az izomtoxicitás a klinikailag leginkább jelentős mellékhatás, amit a szonidegibet kapó betegeknél jelentettek, és a Hedgehog (Hh) szignalizációs útvonalat gátló gyógyszerek gyógyszercsoportra jellemző hatásának tartják. A fázis II pivotális vizsgálatban az izomspasmus volt a leggyakoribb, „izomrendszerrel összefüggő” nemkívánatos reakció, és kevesebb betegnél számoltak be róla az Odomzo 200 mg csoportban (54%), mint az Odomzo 800 mg csoportban (69%).

A vér CPK-szint 3./4. fokozatú emelkedéséről számoltak be a 200 mg Odomzo-t szedő betegek 8%-ánál. A betegek többségénél, akiknek 2. vagy magasabb fokozatú CPK-szint emelkedésük volt, a CPK-szint emelkedés előtt izomtünetek alakultak ki. Ezeknél a betegeknél a CPK laboratóriumi értékek 2. fokozatúra vagy magasabb súlyosságúra történő emelkedésének megjelenéséig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt (tartomány 2 - 39 hét) az Odomzo-kezelés elkezdése után, és a megszűnéséig (a normalizálódásig vagy az 1. fokozatúra történő csökkenésig) eltelt medián időtartam 12 nap volt (95%-os CI: 8 - 14 nap).

Egy, 200 mg Odomzo-t kapó betegnél észleltek izomtüneteket és a CPK-szintnek a normálérték felső határa 10-szeresét meghaladó emelkedését, szemben a 6, 800 mg Odomzo-t kapó beteggel.

A II. fázisú pivotális vizsgálatban nem számoltak be igazolt rhabdomyolysis esetekről (meghatározása szerint a CPK-szint a kezelés előtti vagy a kiindulási szintnek a több, mint 10-szerese, vagy a normálérték felső határának több, mint 10-szerese, ha a kiindulási szintet nem jelentették, plusz a szérum kreatininszintnek a kezelés előtti vagy a kiindulási szinthez viszonyított, 1,5-szeres emelkedése). Ugyanakkor egy nem pivotális vizsgálatban a 800 mg Odomzo-val kezelt betegek esetén egy igazolt esetről számoltak be.

Amenorrhoea

A II. fázisú pivotális vizsgálatban a napi egyszeri 200 mg vagy 800 mg Odomzo-kezelést kapó 14, akár fogamzóképes, akár fogamzóképes korú, de tuba ligatióval sterilizált nő közül 2-nél (14,3%) alakult ki amenorrhoea.

Gyermek és serdülők

A gyermekpopuláció esetében a biztonságosságot a CLDE225X2104 jelű vizsgálatban részt vevő 16 felnőtt és 60 gyermek, valamint a CLDE225C2301 jelű vizsgálatban részt vevő 16 felnőtt és 2

gyermek adatai alapján értékeltük. Az X2104 jelű vizsgálatban a szonidegib-expozíció átlagos időtartama felnőttek esetében 97 nap (34–511 nap), gyermekek esetében pedig 55 nap (2–289 nap) volt. A C2301 jelű vizsgálatban a szonidegib-expozíció átlagos időtartama felnőttek esetében 2,8 hónap (0,4–33,2 hónap), gyermekek esetében pedig 3,5 hónap (1,3–5,7 hónap) volt.

A szonidegib C2301 és X2104 jelű vizsgálatok során megfigyelt toxicitása megegyezett a bazális sejtkarcinómában szenvedő betegek kezelése során jelentett toxicitás mértékével. A gyermekek és serdülők esetében jelentett, a szonidegibvel összefüggő toxicitás hasonló volt a felnőtteknél jelentett toxicitási eredményekkel, azzal a kivétellel, hogy a gyermekeknél és serdülőknél ritkábban fordult elő izomtoxicitás (pl. gyermekeknél és serdülőknél csupán 16,7%-ban, felnőtteknél pedig 50%-ban volt megfigyelhető emelkedett CK-koncentráció az X2104 jelű vizsgálatban), illetve ugyancsak ritkábban volt megfigyelhető posztnatális fejlődési toxicitás, különösen elhúzódó expozíció esetén (jelentett esetek: epifízis porc rendellenessége ujjnál, térdporc alatti szövet kondenzációja növekedési lemezénél, femur disztális physisének rendellenességei, chondropathia, fog törése).

Az epifízis korai fúziója

A klinikai vizsgálatokban szonidegibvel kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél három esetben (egy porckárosodás, egy epifízisrendellenesség és egy epifízistörés) az epifízis növekedési lemezének rendellenességéről számoltak be, de a szonidegibvel való okozati összefüggést nem lehetett egyértelműen megállapítani. A Hh (Hedgehog) szignalizációs útvonalat gátló gyógyszereknek kitett gyermek- és serdülőkorú betegeknél az epifízis korai fúziójáról számoltak be. Az Odomzo gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem alkalmazható, mivel a biztonságosság és a hatásosság ebben a betegcsoportban nem bizonyított.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A dóziseszkalációs vizsgálatokban az Odomzo-t legfeljebb 3000 mg-os dózisokban adták naponta egyszer, *per os*. Minden túlادagolás esetén a betegeknél szorosan monitorozni kell a nemkívánatos eseményeket, és megfelelő szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XJ02

Hatásmechanizmus

A szonidegib a Hh (Hedgehog) szignalizációs útvonal egy oralisan biohasznosuló inhibitora. A Smoothened-hez (Smo), egy, a G-proteinhez kapcsolt, receptorszerű molekulához kötődik, ami pozitívan regulálja a Hh útvonalat, és végül aktiválja és felszabadítja a glioma-asszociált onkogén (GLI) transzkripciós faktorokat, amelyek indukálják a proliferációban, a differenciálódásban és a túlélésben résztvevő Hh célgének transzkripcióját. Az aberráns Hh szignalizációt a különböző típusú rákos daganatok, köztük a basalsejtes carcinoma pathogenezisével hozták összefüggésbe. A szonidegib Smo-hoz történő kötődése gátolni fogja a Hh szignalizációt, és ennek következtében blokkolni fogja a szignáltranszdukciót.

Farmakodinámiai hatások

A szonidegib plazmakoncentráció-QTc-analízis azt mutatta, hogy a QTc-emelkedésre vonatkozó egyoldalas 95%-os konfidencia intervallum felső határa 5 msec alatt volt a dinamikus egyensúlyi állapotú, napi 800 mg-os adag C_{max} esetén, ami a javasolt 200 mg-os dózis melletti plazma-expozíció 2,3-szeresét eredményezte. Ezért az Odomzo terápiás dózisa várhatóan nem okoznak klinikailag jelentős QTc-megnyúlást. Továbbá, a terápiás dózissal elért fenti szonidegib plazmakoncentrációk nem társultak életveszélyes arrhythmákkal vagy *torsades de pointes*-szal.

A tumorválasz a 200 mg és 800 mg közötti dózistartományban független volt az Odomzo dózistól vagy a plazmakoncentrációtól.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Odomzo két dózisszintjével (naponta egyszer 200 mg vagy 800 mg) egy fázis II, randomizált, kettős-vak vizsgálatot végeztek 230 olyan beteggel, akiknek vagy lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomájuk (laBCC) (n=194) vagy metasztatizáló basalsejtes carcinomájuk volt (mBCC) (n=36). A 230 beteg közül 16-nál volt a diagnózis Gorlin szindróma (15 laBCC és 1 mBCC). Azokat a felnőtt (≥ 18 éves), lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomában vagy metasztatizáló basalsejtes carcinomában szenvedő betegeket, akik nem voltak várományosok sugárkezelésre, műtétre vagy egyéb, lokális kezelésekre, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig napi 200 mg vagy 800 mg Odomzo-ra randomizálták.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomás betegeknél a válaszadást értékelő módosított kritériumok szolid tumoros betegeknél (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - mRECIST) alkalmazásával mért, és a metasztatizáló basalsejtes carcinomás betegeknél a RECIST 1.1 alapján mért objektív válaszadási arány volt, központi értékeléssel meghatározva. A másodlagos végpontok közé tartozott a válaszreakció időtartama, a tumorválaszig eltelt idő és a progressziómentes túlélés (progression free survival - PFS) a lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomás betegeknél az mRECIST szerint és a metasztatizáló basalsejtes carcinomás betegeknél a RECIST 1.1 szerint, központi értékeléssel meghatározva.

A lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomás betegeknél a független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee - IRC) a kompozit teljes választ a központilag értékelt, mRECIST szerinti MRI vizsgálatokból, digitális klinikai fényképfelvételekből és kórszövettani leletekből integrálta. A lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomás betegeknél, ha a válaszreakció értékelését a lézió kifehélyesedésének, cystának és hegesedésnek/fibrosisnak a jelenléte nehezítette, minden alkalommal többszörös punch biopsziát vettek. Az MRI-n látható tumorválaszt a RECIST 1.1 alapján értékelték. A digitális klinikai fényképfelvételek alapján a válaszreakciót az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization - WHO) adaptált kritériumai szerint értékelték [részleges remisszió (PR, partial response): a lézió merőleges átmérői szorzatának $\geq 50\%$ -os csökkenése (sum of the product of perpendicular diameters - SPD); teljes remisszió (CR, complete response): az összes lézió eltűnése; progresszív betegség: a lézió merőleges átmérői szorzatának $\geq 25\%$ -os növekedése]. Az összetett teljes remisszió kimondásához az értékeléshez használt összes modalitásnak tumormentességet kellett igazolnia.

A 230 randomizált beteg közül 79 beteg kapott 200 mg Odomzo-t. Ebből a 79 betegből, 66 (83,5%) volt lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomás beteg (37 [46,8%] agresszív szövettannal és 29 [36,7%] nem agresszív szövettannal), és 13 (16,5%) volt metasztatizáló basalsejtes carcinomás beteg. A 200 mg Odomzo-t kapó összes beteg medián életkora 67 év volt (59,5% volt >65 éves), 60,8% volt férfi, és 89,9% volt fehér bőrű.

A betegek többsége (laBCC 74%, mBCC 92%) átesett korábbi kezeléseken, köztük műtéten (laBCC 73%, mBCC 85%), sugárkezelésen (laBCC 18%, mBCC 54%) és daganatellenes terápiákon (laBCC 23%, mBCC 23%).

A központi értékelés és a helyi, vizsgálatot végző szerinti legfontosabb hatásossági eredmények a

4. táblázatban kerülnek bemutatásra.

4. táblázat A hatásosság áttekintése a teljes analízis halmazra vonatkozó Központi elemzés és helyi vizsgáló értékelés alapján^a

	Odomzo 200 mg	
	Centrális laBCC N=66	Helyi, vizsgálatot végző laBCC N=66
Objektív válaszadási arány, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95%-os CI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Legjobb teljes válaszreakció, n %		
Teljes remisszió	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Részleges remisszió	34 (51,5)	41 (62,1)
Állapotstabilizálódás	23 (34,8)	13 (19,7)
Betegség progresszió	1 (1,5)	1 (1,5)
Nem ismert	5 (7,6)	5 (7,6)
A tumorválaszig eltelt idő (hónapok)		
Medián	4,0	2,5
95%-os CI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Válaszreakció időtartama		
Események száma*	11	22
Censored (elvett betegek száma)	26	25
Medián (hónap)	26,1	15,7
95%-os CI	(NE)	(12,0, 20,2)
Eseménymentesség valószínűség (%), (95%-os CI)		
6 hónap	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 hónap	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 hónap	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Progressziómentes túlélés		
Események száma*	16	28
Censored (elvett betegek száma)	50	38
Medián (hónap)	22,1	19,4
95%-os CI	(NE)	(16,6, 23,6)
Progressziómentes túlélés valószínűség (%), (95%-os CI)		
6 hónap	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 hónap	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^aA teljes analízis halmaz tartalmazta az összes, randomizált beteget (beválogatás szerinti [intent-to-treat] populáció).

^b A CR definiálásához csak a negatív szövettani vizsgálati eredményt felhasználva azoknál a betegeknél, akiknél az egyéb modalitások (MRI vagy fénykép) alapján legalább PR volt, ez 21,2%-os CR arányt eredményezett.

*Az esemény a betegség progresszióját vagy a bármilyen okból bekövetkező halálesetet jelenti.

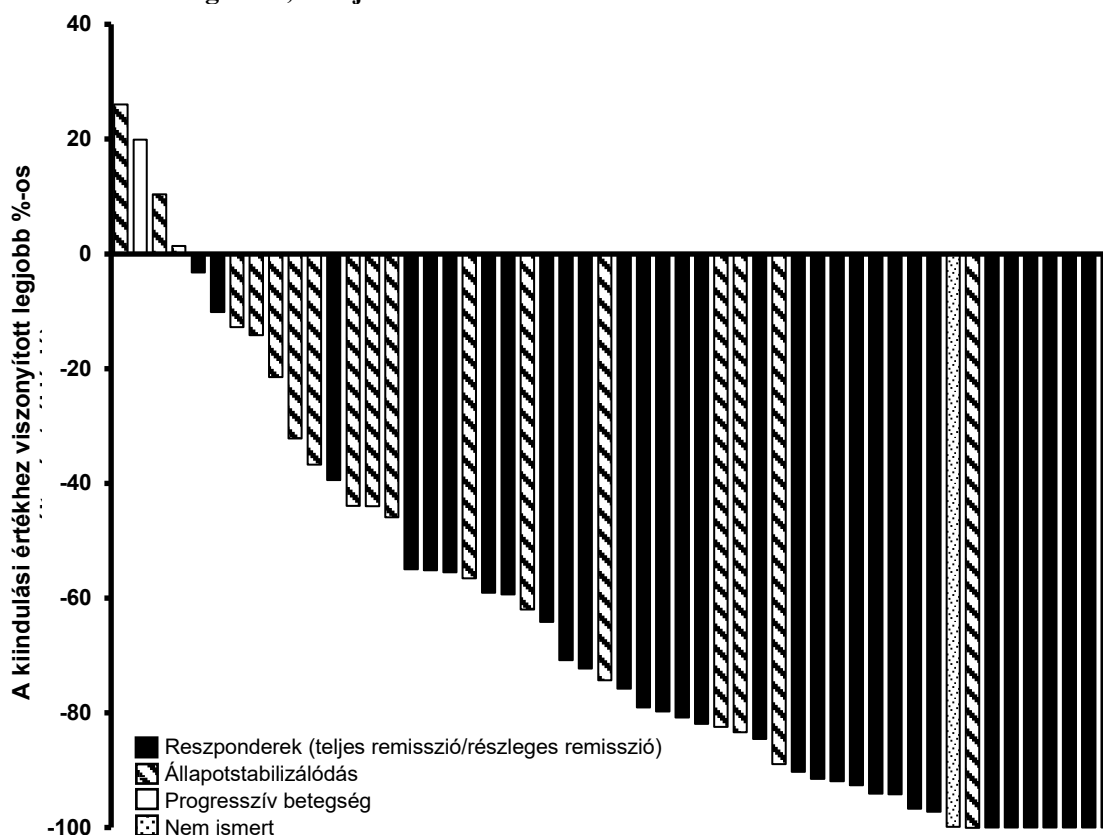
FAS: Teljes analízis halmaz.

CI: konfidencia intervallum.

NE: nem becsülhető

Az 1. ábra a cél lézió méretében a 200 mg-os dózis hatására bekövetkezett, központi értékelés szerinti legjobb változást mutatja az összes, lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinómában.

1. ábra A központi értékelés szerint cél lézióban bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított legjobb %-os változás a lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinómás betegeknél, a teljes analízis halmazra vonatkozóan



A betegek által jelentett eredményeket feltáró jellegű végpontként az Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet Core 30 életminőség kérdőívével (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30) és a hozzá kapcsolódó fej-nyak rák specifikus modullal (head and neck cancer specific module - H&N35) értékelték.

A betegek többsége a betegséggel összefüggő tüneteik, funkcióik és egészségi állapotuk fennmaradását és/vagy javulását tapasztalta. Az előre meghatározott, betegek által jelentett eredményskála romlásáig eltelt idő (ami >10 pontos romlást jelent, későbbi javulás nélkül) alapvetően a becsült progressziómentes túlélést tükrözte.

A pivótális vizsgálatban a betegek 29,1%-a hagyta abba a kezelést nemkívánatos reakciók miatt, amelyek főként enyhék vagy közepesen súlyosak voltak (lásd 4.8 pont).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Odomzo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől basalsejtes carcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A szonidegib hatásosságát és biztonságosságát két klinikai vizsgálatban, összesen 62 gyermek beteg bevonásával értékelték. A CLDE225X2104 jelű vizsgálat a szonidegib fázis I/II klinikai vizsgálata, amelyet visszatérő vagy refrakter medulloblastomában vagy más, feltehetően a Hedgehog (Hh) jelátviteli utat érintő daganatos betegségben szenvedő gyermekek bevonásával végeztek. A CLDE225C2301 jelű vizsgálat egy olyan fázis II, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat volt, amely a HH-aktivált relapszusos medulloblastomában szenvedő gyermekek szájon át történő

szonidegibkezelésének hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta. A Hh-aktivált medulloblastoma kezelésére fókuszáló stratégiák számának nagymértékű növekedése ellenére az eredmények alapján a vizsgálat nem mutatott szignifikáns hatásosságot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyetlen adag Odomzo (100 mg - 3000 mg) daganatos betegeknek történő, étel nélküli adása után a csúcskoncentráció eléréséig szükséges medián időtartam (T_{max}) 2 – 4 óra volt. A szonidegib a 100 mg és 400 mg közötti dózistartományban a dózissal arányos AUC- és C_{max} -emelkedést mutatott, de 400 mg felett az emelkedés a dózissal arányosnál kisebb. A populációs farmakokinetikai analízis alapján, ismételt adagolás mellett nem volt a clearance változására utaló bizonyíték, és dinamikus egyensúlyi állapot mellett, tekintet nélkül a dózusra, a becsült akkumuláció 19-szeres volt. A dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg 4 hónappal a szonidegib elkezdése után került elérésre. A dinamikus egyensúlyi állapotú, átlagos C_{min} a 200 mg esetén 830 ng/ml volt a daganatos betegeknél (tartomány 200 - 2400 ng/ml). Az éhomi állapothoz képest a 800 mg Odomzo C_{max} -a és AUC-je sorrendben 7,8-szeresére és 7,4-szeresére emelkedett, amikor a dózist nagy zsírtartalmú étellel adták együtt. Az éhomi állapothoz képest a 200 mg Odomzo C_{max} -a és AUC-je sorrendben 2,8-szeresére és 3,5-szeresére emelkedett, amikor a dózist könnyű étellel adták együtt. Az éhomi állapothoz képest a 200 mg Odomzo C_{max} -a és AUC-je sorrendben 1,8-szeresére és 1,6-szeresére emelkedett, amikor az alkalmazás előtt 2 órával közepes zsírtartalmú étkezésre került sor. A 200 mg Odomzo alkalmazása után 1 órával elfogyasztott közepes zsírtartalmú étkezés mellett az éhomi állapothoz hasonló expozíció jelentkezett.

Eloszlás

Az Odomzo-t 100 mg és 3000 mg közötti dózistartományban *per os* kapott, 351 beteg populációs farmakokinetikai analízise alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos eloszlási térfogat (V_{ss}/F) 9170 liter volt. A szonidegib dinamikus egyensúlyi állapotú szintje a bőrben 6-szor magasabb volt, mint a plazmában.

A szonidegib *in vitro* nagymértékben (>97%) kötődött a humán plazmafehérjékhez (humán szérum albumin és alfa-1 savas glikoprotein), és a kötődés 1 ng/ml és 2500 ng/ml között nem volt koncentrációfüggő.

In vitro adatok alapján a szonidegib nem P-gp-, BCRP- vagy multirezisztencia protein 2- (MRP2-) szubsztrát. A szonidegib a klinikailag releváns dózisokban nem gátolta az apicalis efflux-transzportereket, a P-gp-t vagy az MRP2-t, a hepaticus uptake-transzporter OATP1B1-et vagy OATP1B3-at, a renalis szerves anion uptake-transzporter OAT1-et és OAT3-at vagy a szerves kation uptake-transzporter OCT1-et vagy OCT2-t.

Biotranszformáció

A szonidegibet elsősorban a CYP3A4 metabolizálja. A változatlan szonidegib a keringő radioaktivitás 36%-át adta, és a plazmában azonosított fő keringő metabolit (az anyavegyület expozíciójának 45%-a) a szonidegib hidrolízisének terméke, és farmakológiailag inaktív. Az összes metabolitot 4 - 90-szer kevésbé potensnek ítélték, mint a szonidegibet.

Elimináció

A szonidegib és annak metabolitjai elsősorban a hepaticus útvonalon keresztül eliminálódnak, és az alkalmazott dózis 93,4%-a nyerhető vissza a székletből, és 1,95%-a a vizeletből. A változatlan szonidegib a székletben az alkalmazott dózis 88,7%-át teszi ki, és nem volt kimutatható a vizeletben. A szonidegib populációs farmakokinetikai modellezésből becsült eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) megközelítőleg 28 nap volt.

Speciális betegcsoportok

Májkárosodásban szenvedő betegek

A szonidegib farmakokinetikai tulajdonságait enyhe (Child-Pugh A stádium; n = 8), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium; n = 8) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium; n = 9) mértékű májkárosodásban szenvedő betegnél és 8, ép májműködésű egészséges vizsgálati alagnál vizsgálták. Egyetlen *per os* 800 mg-os dózis után a szonidegib C_{max} -a sorrendben 20%-kal, 21%-kal és 60%-kal alacsonyabb volt enyhe, közepesen súlyos és súlyos mértékű májkárosodásban, mint normális májműködés esetén. A szonidegib AUC_{inf} -je sorrendben 40%-kal, 22%-kal és 8%-kal volt alacsonyabb. Az AUC_{last} 35%-kal volt alacsonyabb enyhe májkárosodás, 14%-kal volt magasabb közepesen súlyos mértékű májkárosodás, és 23%-kal volt alacsonyabb súlyos mértékű májkárosodás esetén. A májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A vesekárosodásnak a szonidegib szisztémás expozíciójára gyakorolt hatását nem vizsgálták. Mivel a szonidegib nem választódik ki a veséken keresztül, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem várható a szisztémás expozíció változása. Egy populációs farmakokinetikai analízis azt találta, hogy a veseműködésnek (kreatinin-clearance >27 ml/perc) nem volt jelentős hatása a szonidegib látszólagos clearance-ére (CL/F), ami arra utal, hogy a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Az életkor, a testtömeg és a nemi hovatartozás hatása

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az életkornak (vizsgált tartomány 20-93 év, átlag 61 év), a testtömegnek (vizsgált tartomány 42-181 kg, átlag 77 kg), a nemi hovatartozásnak vagy a kreatinin-clearance-nek (vizsgált tartomány 27,3-290 ml/perc, átlag 92,9 ml/perc) nincs klinikailag jelentős hatása a szonidegib szisztémás expozíciójára.

Az etnikai hovatartozás hatása

A szonidegib C_{max} -a AUC_{inf} -je japán egészséges vizsgálati alanyoknál egyetlen 200 mg-os adag esetén sorrendben 1,56-szor és 1,68-szor magasabb volt, mint amit a nyugati, egészséges vizsgálati alanyoknál észleltek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szonidegibet patkányoknál és kutyáknál értékelték.

Általános toxikológia

A szonidegib okozta mellékhatások többsége a fejlődési útvonalakra gyakorolt farmakológiai hatásmechanizmusának tulajdonítható, és a patkányoknál és kutyáknál észlelt hatások hasonlóak voltak. A legtöbb hatás a tervezett humán expozíciókhoz közeli szinteken fordult elő. Ezek közé a klinikailag releváns expozíciók mellett észlelt hatások közé tartozik a csontok növekedési zónáinak záródása, a növekvő fogakra gyakorolt hatások, a hím- és nőstény reprodukciós tractusra gyakorolt hatások, a szőrtüszők alopeciával járó atrophiaja, a testtömeg-csökkenéssel járó gastrointestinalis toxicitás és a nyirokcsomókra gyakorolt hatások. A klinikai expozíciót jóval meghaladó expozíció mellett további célszerv volt még a vese.

Karcinogenezis és mutagenezis

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a szonidegibbel, de az *in vitro* és *in vivo* végzett vizsgálatokban a szonidegib nem volt genotoxikus.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

Kimutatták, hogy a szonidegib nyulaknál foetotoxicus, amit az abortus és/vagy a foetusok komplett felszívódása bizonyított, és nagyon alacsony expozíció mellett is teratogén, ami súlyos malformatiókat eredményez. A teratogén hatások közé tartoztak a vertebralis, disztális végtagi és digitális

malformációk, a súlyos craniofacialis malformációk, valamint az egyéb, súlyos közepvonalis defektusok. A foetotoxicitást nyulaknál is nagyon alacsony anyai expozíció mellett észlelték. Alacsony expozíció mellett nőstény patkányoknál csökkent a fertilitás. A szonidegibbel kezelt hím patkányoknál a klinikai expozíciót megközelítőleg 2-szeresen meghaladó expozíció nem volt hatással a hím fertilitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

A típusú kroszpovidon
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Poloxamer 188
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-laurilszulfát

Kapszula héj

Zselatin
Vörös vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Fekete vas-oxid (E172)
Propilénlikol (E1520)
Sellak

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 × 1 kemény kapszula PCTFE/PVC/Alu adagonként perforált buboréksomagolásban.

Minden csomagolás 10 vagy 30 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. augusztus 14.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. május 20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az egyes Tagállamokban történő forgalomba hozatal előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzet hatósággal (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) az alábbiakat illetően:

- Az Orvosoknak szóló tájékoztató levél nemzeti része,
- Az Odomzo alkalmazásával kapcsolatos információk gyűjtésének módszere, a terhességi farmakovigilancia program compliance-e és a program hatékonysága,
- Az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek szóló anyagok formája és tartalma.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a készítmény forgalmazásának elkezdésekor el kell küldenie egy Orvosoknak szóló tájékoztató levelet, melynek a következőket kell tartalmaznia:

- egy, az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága által jóváhagyott szöveg,
- az illetékes nemzeti hatóság (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) által jóváhagyott, az alábbiakkal kapcsolatos, nemzeti, specifikus követelmények:
 - a készítmény forgalmazása,
 - azok az intézkedések, amelyek biztosítják, hogy az Odomzo felírása és kiadása előtt minden szükséges lépést elvégezzenek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja folyamatosan gondoskodni fog arról, hogy minden olyan orvosnak, aki várhatóan felírja az Odomzo-t, biztosítsa a következőket:

- kísérőiratok,
- egészségügyi szakembereknek szóló képzési anyag,
- egészségügyi szakembereknek szóló emlékeztető kártya,
- betegeknek szóló képzési anyag,
- betegeknek szóló emlékeztető kártya.

Az Odomzo egészségügyi szakembereknek szóló képzési anyagának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az Odomzo-val kapcsolatos háttéranyagok összefoglalása, engedélyezett indikációja és adagolása,
- Az a követelmény, hogy a betegeket tájékoztatni kell az Odomzo-val járó teratogén kockázatokról, és arról, hogy a magzati expozíciót el kell kerülni,
- A terhesség megelőzési program leírása, és a betegeknek a nemük és fogamzókéességük alapján történő kategorizálása,
- A fogamzásgátlás javasolt formáira vonatkozó információk, mind nőknél, mind férfiaknál,
- Az egészségügyi szakemberek Odomzo felírásával kapcsolatos kötelességei,
- Fogamzóképes korú nőknek szóló biztonságossági tanácsok,
- Férfiaknak szóló biztonságossági tanácsok,
- Követelmények terhesség esetén,
- A betegek tájékoztatása arról, hogy nem adhatnak vért az Odomzo-kezelés ideje alatt, és a kezelés befejezése után még 20 hónapig,
- Egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrző lista, amely biztosítja, hogy a betegek megfelelő tanácsadásban részesülnek,
- Annak biztosításának szükségessége, hogy az összes beteg kitölti és aláírja az Odomzo Tanácsadás Ellenőrző Formanyomtatványt, amely az egészségügyi szakembereknek szóló képzési anyag részét képezi,
- Nemkívánatos esemény bejelentő.

Az Odomzo betegeknek szóló képzési anyagának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A betegeknek szóló tájékoztató az Odomzo-val járó teratogén kockázatokról, és a magzati expozíció el kerülésének szükségességéről,
- A megfelelő fogamzásgátlás szükségessége, és a megfelelő fogamzásgátlás definíciója,
- Nemzeti vagy egyéb, ennek megfelelő specifikus intézkedések, hogy a receptre felírt Odomzo kiadásra kerüljön,
- Hogy nem adhatnak Odomzo-t senki másnak, valamint a szükségtelenné vált gyógyszerek ártalmatlanná tételére vonatkozó információk, és az, hogy az Odomzo kapszula gyermekektől elzárva tartandó,
- Hogy a betegek a kezelés ideje alatt és az utolsó adagjuk után még 20 hónapig nem adhatnak vért,
- Hogy a betegek a kezelés ideje alatt és az utolsó adagjuk után még 20 hónapig nem szoptathatnak,
- Hogy a betegnek el kell mondania az egészségügyi szakembereknek minden nemkívánatos eseményt,

- Fogamzóképes korú nőknek szóló információk,
- Férfiaknak szóló információk.

Az egészségügyi szakembereknek szóló emlékeztető kártyának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Fogamzóképes korú nőknek szóló információk,
- Férfiaknak szóló információk,
- El kell mondani a betegeknek, hogy a kezelést végző egészségügyi szakembernek azonnal jelentsék, ha egy nőbetegnél vagy egy férfibeteg női partnerénél terhesség gyanúja áll fenn,
- A betegek emlékeztetése, hogy a kezelés végén a fel nem használt kapszulákat vissza kell vinniük (a megsemmisítés a helyi előírásoktól függ),
- A betegek emlékeztetése, hogy a kezelés ideje alatt, és az utolsó adagjuk után még 20 hónapig nem adhatnak vért.

A betegeknek szóló emlékeztető kártyának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A betegeknek szóló tájékoztató az Odomzo-val járó teratogén kockázatokról, és a magzati expozíció elkerülésének szükségességéről,
- Hogy a kezelés ideje alatt és az utolsó adagjuk után még 20 hónapig nem adhatnak vért,
- Fogamzóképes korú nőknek szóló információk,
- Férfiaknak szóló információk,
- Hogy a kezelés végén a fel nem használt kapszulákat vissza kell vinniük (a megsemmisítés a helyi előírásoktól függ),
- Telefonszámok vészhelyzet esetére.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Odomzo 200 mg kemény kapszula
szonidegib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szonidegib kemény kapszulánként (foszfát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.

10 × 1 kemény kapszula

30 × 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A kapszulákat ne törje össze, ne nyissa fel, vagy ne rágja össze!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Súlyos veleszületett rendellenességek kockázata.

Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!

Részt kell vennie az Odomzo terhességmegelőzési programban!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszert a helyi előírások szerint kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1030/001	10 kemény kapszula
EU/1/15/1030/002	30 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Odomzo 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Odomzo 200 mg kapszula
szonidegib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Odomzo 200 mg kemény kapszula szonidegib

Az Odomzo súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat. A gyermek születés előtti vagy röviddel a megszületés utáni halálát okozhatja. Ennek a gyógyszernek a szedése alatt tilos teherbe esnie! Be kell tartania az ebben a Betegtájékoztatóban lévő, a fogamzásgátlásra vonatkozó utasításokat.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Odomzo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Odomzo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Odomzo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Odomzo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Odomzo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Odomzo?

Az Odomzo hatóanyagként szonidegibet tartalmaz. Ez egy daganatellenes gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Odomzo?

Az Odomzo-t a bőrrák egyik típusának, az úgynevezett bazálsejtes karcinómának a kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Akkor alkalmazzák, amikor a rákos daganat helyileg kiterjedt, és nem kezelhető műtéttel vagy sugárkezeléssel.

Hogyan hat az Odomzo?

A sejtek normális növekedését különböző kémiai jelzések szabályozzák. A bazálsejtes karcinómában szenvedő betegeknél ennek a „*hedgehog* útvonal” néven ismert folyamatnak egy részét szabályozó génekben változások alakulnak ki. Ez olyan jelzéseket kapcsol be, amelyektől a daganatsejtek szabályozás nélkül növekednek. Az Odomzo ennek a folyamatnak a blokkolásával megakadályozza a daganatsejtek növekedését és új daganatsejtek képződését.

2. Tudnivalók az Odomzo szedése előtt

Olvassa el a kezelőorvosa által Önnek adott, különleges tájékoztatást, különösen az Odomzo meg nem született gyermekekre gyakorolt hatásaira vonatkozóan.

Körültekintően olvassa el, és tartsa be a kezelőorvosa által Önnek adott, betegeknél szóló kiadvány és emlékeztető kártya utasításait.

Ne szedje az Odomzo-t

- ha allergiás a szonidegibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha terhes, vagy ha úgy véli, hogy terhes lehet. Erre azért van szükség, mert az Odomzo károsíthatja az Ön meg nem született gyermekét, vagy a meg nem született gyermek halálát okozhatja (lásd a „Terhesség” pontot).
- ha szoptat. Erre azért van szükség, mert nem ismert, hogy az Odomzo bejut-e az anyatejbe, és a gyermeke károsodását okozhatja (lásd a „Szoptatás” pontot).
- ha Ön fogamzóképes korban van, de nem tudja vagy nem hajlandó betartani azokat, a terhesség megelőzéséhez szükséges intézkedéseket, amelyek az Odomzo terhességmegelőzési programban vannak felsorolva.

Ne szedje az Odomzo-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor az Odomzo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A fenti pontokhoz kapcsolódóan további információk találhatóak a „Terhesség”, a „Szoptatás”, a „Termékenység” és a „Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál” részben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Az Odomzo izomproblémákat okozhat. Az Odomzo szedése előtt mondja el kezelőorvosának, ha a kórelőzményében izomgörcsök vagy izomgyengeség szerepel, vagy ha egyéb gyógyszereket szed. Bizonyos gyógyszerek (például a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek) növelhetik az izomproblémák kockázatát. **Azonnal** mondja el kezelőorvosának, ha fájnak az izmai, vagy ha tisztázatlan eredetű izomgörcsei vagy izomgyengesége van az Odomzo-kezelés alatt. Lehet, hogy kezelőorvosának változtatnia kell az Ön adagján, vagy átmenetileg illetve végleg le kell állítania az Ön kezelését.
- Nem adhat vért az Odomzo-kezelés ideje alatt, és a kezelés befejezése után még 20 hónapig.
- Ha Ön férfi, sem a kezelés alatt, sem pedig az utolsó adag után még 6 hónapig nem adhat spermát.
- Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a bőrét, a bőr laphámrákjának nevezett másik daganata irányában is. Nem ismert, hogy a laphámrák összefügghet-e az Odomzo-kezeléssel. Ez a ráktípus rendszerint a bőr napsugárzásnak kitett helyein alakul ki, nem terjed, és gyógyítható. Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen változást észlel a bőrén.
- Soha ne adja oda ezt a gyógyszert senki másnak! A kezelése végén vissza kell vinnie a fel nem használt kapszulákat. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy hova vigye vissza a kapszulákat.

Vérvizsgálatok az Odomzo-kezelés alatt

A kezelés előtt és esetleg a kezelés alatt is kezelőorvosa vérvizsgálatakat fog végeztetni. Ezekkel a vizsgálatokkal ellenőrizni fogja az izmai egészségi állapotát, amelyek mérik egy, kreatin-foszfokináznak nevezett enzim szintjét a vérben.

Gyermekek és serdülők (18 év alatt)

Az Odomzo nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél. Ezzel a gyógyszerrel fog- és csontnövekedési problémákat észleltek. Az Odomzo a csontok növekedésének leállítását okozhatja gyermekeknél és serdülőknél. Ez a kezelés abbahagyása után is bekövetkezhet.

Egyéb gyógyszerek és az Odomzo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénykészítményeket is. Erre azért van szükség, mert az Odomzo befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását. Bizonyos egyéb gyógyszerek is befolyásolhatják az Odomzo hatását, vagy nagyobb valószínűséggel jelentkezhetnek Önnél mellékhatások.

Különösképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- a magas koleszterin- és lipidszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a sztatinok és a fibrátsav-származékok,
- B3-vitamin, ami niacin néven is ismert,

- bizonyos típusú rákos daganatok vagy egyéb betegségek, mint például a súlyos ízületi problémák (reumás ízületi gyulladás) és pikkelysömör kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a metotrexát, a mitoxantron, az irinotekán vagy a topotekán,
- a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a telitromicin, rifampicin vagy rifabutin,
- a gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a ketokonazol (kivéve a samponokat és krémeket), az itrakonazol, pozakonazol vagy vorikonazol,
- a parazitafertőzések, valamint az egyéb betegségek, mint például a reumás ízületi gyulladás vagy a lupusz eritematosusz kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például a klorokvin és a hidroxiklorokvin,
- az AIDS vagy HIV kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a ritonavir, szakvinavir vagy zidovudin,
- a heveny epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a karbamazepin, fenitoin vagy fenobarbitál,
- a depresszió kezelésére alkalmazott, nefazodonnak nevezett gyógyszer,
- a reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott, penicillaminnak nevezett gyógyszer,
- egy, a depresszió kezelésére alkalmazott, közönséges orbáncfűnek nevezett gyógynövénykészítmény (*Hypericum perforatum* néven is ismert).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, vagy nem biztos benne, akkor az Odomzo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ezeket a gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, és előfordulhat, hogy az Odomzo-kezelés alatt kerülnie kell ezeket. Ha ezek bármelyikét szedi, lehet, hogy kezelőorvosának egy másik gyógyszert kell felírnia Önnek.

Az Odomzo-kezelés alatt azt is el kell mondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha Önnek olyan egyéb gyógyszert írnak fel, amelyet még nem szedett korábban.

Terhesség

Ne szedje az Odomzo-t, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne a kezelés alatt, vagy a kezelése befejezése utáni 20 hónapban. Abba kell hagynia az Odomzo szedését, és azonnal beszélnie kell kezelőorvosával, ha teherbe esik, vagy azt gyanítja, hogy terhes lehet. Az Odomzo súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat a gyermekénél, vagy a meg nem született gyermek halálához vezethet. A kezelőorvosa különleges tájékoztatást ad Önnek (az Odomzo terhességmegelőzési program), különösen az Odomzo meg nem született gyermekekre gyakorolt hatásaira vonatkozóan.

Szoptatás

Ne szoptasson a kezelés alatt vagy a kezelése befejezése utáni 20 hónapban. Nem ismert, hogy az Odomzo bejut-e az anyatejbe, és a gyermeke károsodását okozhatja.

Termékenység

Az Odomzo hatással lehet a férfiak és a nők termékenységére. Beszéljen kezelőorvosával, ha a jövőben gyermeket tervez.

Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Nők

Az Odomzo-kezelés elkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát, ha Ön képes teherbe esni, még akkor is, ha a havivérzése megszűnt (változó kor). Fontos, hogy ellenőrizze le kezelőorvosával együtt, fennáll-e a kockázata annak, hogy teherbe eshet.

Ha Ön fogamzóképes:

- óvintézkedéseket kell tennie, hogy ne eshessen teherbe, amíg az Odomzo-t szedi,
- két fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Odomzo szedésének ideje alatt, egy nagyon hatásos módszert és egy mechanikus fogamzásgátló módszert (a példákat lásd alább),
- ezt a fogamzásgátlást 20 hónapig az után is alkalmaznia kell, hogy abba hagyta az Odomzo

szedését, mivel a gyógyszer nyomokban hosszú ideig benne marad a szervezetében. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, melyik a legjobb fogamzásgátló módszer az Ön számára.

Egy nagyon hatásos módszert kell alkalmaznia, például:

- egy méhen belüli eszközt („spirál” vagy IUD),
- műtéti sterilizálás.

Egy mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell, például:

- óvszert (ha lehet, spermicid anyaggal együtt),
- méhszájsapkát/pesszáriumot (ha lehet, spermicid anyaggal együtt).

Kezelőorvosa terhességi tesztet fog végezni:

- a kezelést megelőző 7 napon belül – hogy biztos legyen abban, hogy jelenleg nem terhes,
- a kezelés alatt minden hónapban.

A kezelés alatt és a kezelése befejeződését követő 20 hónapban azonnal mondja el kezelőorvosának, ha:

- úgy gondolja, hogy a fogamzásgátlása valamilyen oknál fogva nem működik,
- ha megszűnik a havivérzése,
- ha abbahagyja a fogamzásgátlók alkalmazását,
- ha változtatnia kell a fogamzásgátló módszeren.

Férfiak

Amíg az Odomzo-t szedi, mindig használjon óvszert (spermicidet tartalmazót, ha az elérhető), ha nőpartnerével létesít szexuális kapcsolatot, még akkor is, ha átvágták az ondóvezetékét. A kezelése befejezése után még 6 hónapig így kell tennie.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a partnere, miközben Ön Odomzo-t szed, illetve az Ön kezelésének befejezését követő 6 hónapban teherbe esik.

Nem adhat spermát a kezelés alatt és a kezelése befejezése utáni 6 hónapban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Odomzo befolyásolná a gépjárművezetéshez, bármilyen szerszám vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos ebben.

Az Odomzo laktózt tartalmaz

Az Odomzo laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Odomzo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer szedése

A javasolt adag napi 200 mg (1 kapszula).

- Ne egyen az Odomzo beszedése előtt 2 órával, vagy az Odomzo beszedése után 1 órán keresztül.
- A kapszulát minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban vegye be. Ez segít majd, hogy eszébe jusson, mikor kell bevennie a gyógyszert.
- A kapszulát egészben nyelje le. A kapszulát ne nyissa ki, ne rágja össze, vagy ne törje össze. Kerülendő a kapszulák tartalmával való bármilyen érintkezés, mivel ennek káros hatásai lehetnek.

Ne változtasson az adagján anélkül, hogy nem beszélt kezelőorvosával. Ne lépje túl a kezelőorvosa által felírt, javasolt adagot! Ha a kapszulák beszedése után hány, a következő tervezett adagjáig ne vegyen be több kapszulát.

Mennyi ideig kell szedni az Odomzo-t?

Addig folytassa az Odomzo szedését, amíg kezelőorvosa mondja Önnek. Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje az Odomzo-t, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Odomzo-t vett be

Ha az előírtnál több Odomzo-t vesz be, vagy véletlenül valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon egy orvoshoz vagy menjen be egy kórházba! Vigye magával a gyógyszert és a Betegtájékoztatót!

Ha elfelejtette bevenni az Odomzo-t

Ha elfelejt bevenni egy adag Odomzo-t, vegye be azonnal, amint az eszébe jutott. Ha már több mint hat óra telt el az elfelejtett adag bevételi időpontjához képest, hagyja ki azt, és a következő adagot az eredetileg tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Odomzo szedését

Ne hagyja abba úgy az Odomzo szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Odomzo súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat. Ennek a gyógyszernek a szedése alatt tilos teherbe esnie (további információkért lásd a „Terhesség”, a „Szoptatás”, a „Termékenység” és a „Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál” részt a 2. pontban).

Hagyja abba az Odomzo szedését, és azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak bármelyikét észleli, mivel ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat feldagadása,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Haladéktalanul mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- erős izomgörcsök, izomfájdalom vagy izomgyengeség. Ezek egy rhabdomyolízisnek nevezett probléma tünetei lehetnek, ami az izomszövet lebomlását jelenti,
- sötét vizelet, csökkent vizeletürítés vagy nincs vizeletürítés. Ezek annak a tünetei lehetnek, hogy az izomrostok szétesnek, ami károsítja a veséit.

További, lehetséges mellékhatások

Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- izomgörcsök, izomfájdalom, fájdalom a csontokban, ínszalagokban vagy inakban,
- a menstruációs ciklus elmaradása,
- hasmenés vagy gyomorégés,

- csökkent étvágy,
- fejfájás,
- ízérezésvizavar vagy furcsa íz érzése a szájban,
- hasi fájdalom,
- hányinger,
- hányás,
- viszketés,
- hajhullás,
- fáradtság,
- fájdalom,
- fogyás.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- gyomorpanaszok vagy emésztési zavarok,
- székrekedés,
- bőrkiütés,
- kóros szőrnövekedés,
- szomjúság, kevés vizelet ürítése, fogyás, száraz, kipirult bőr, ingerlékenység (a szervezetben lévő folyadékhiány lehetséges tünetei, dehidráció néven is ismert).

Az Odomzo-kezelés alatt **kóros vérvizsgálati eredményei** is lehetnek. Ezek figyelmeztethetik kezelőorvosát a szervezete bizonyos részeinek működésében bekövetkezett lehetséges változásokra, például:

- az alábbi enzimek magas szintje: kreatin-foszfokináz (izomműködés), lipáz és/vagy amiláz (hasnyálmirigy-működés), alanin-aminotranszferáz (ALAT/SGPT) és/vagy aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/SGOT) (májműködés),
- magas kreatininszint (veseműködés),
- magas vércukorszint (hiperglikémia néven is ismert),
- alacsony hemoglobinszint (az oxigén szállításához szükséges a vérben),
- alacsony fehérvérsejtszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Odomzo-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: és EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Odomzo

- A készítmény hatóanyaga a szonidegib (foszfát formájában). Minden kapszula 200 mg

szonidegibet tartalmaz.

- Egyéb összetevők:
 - Kapszula tartalom: A típusú kroszpovidon, laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „Az Odomzo laktózt tartalmaz”), magnézium-sztearát, poloxamer 188, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-laurilszulfát.
 - Kapszula héj: zselatin, vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).
 - Jelölőfesték: fekete vas-oxid (E172), propilénlikol (E1520), sellak.

Milyen az Odomzo külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Odomzo 200 mg kapszula rózsaszín és nem átlátszó. A „SONIDEGIB 200MG” és „NVR” felirat van rájuk nyomtatva.

Az Odomzo 10 × 1 kapszulát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsoomagolásban kapható. 10 és 30 kapszulát tartalmazó kiserelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és Gyártó

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

E-mail: info.de@sunpharma.com

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Tel: +31 23 568 55 01

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Tel: +31 23 568 55 01

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Tlf: +31 23 568 55 01

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Τηλ: +31 23 568 55 01

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +43 (1) 97 99 860

España

Sun Pharma Laboratorios S.L.

Polska

Ranbaxy (Poland)

Tel: +34 93 342 78 90

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Sun Pharma Italia S.r.l.
Tel: +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel.: +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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az Odomzo terhességmegelőzési program részeként minden beteg meg fogja kapni a következőket:

- Betegeknek szóló brosúra
- Emlékeztető kártya a betegek számára

További információkért kérjük, olvassa el ezeket a dokumentumokat!