

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Odomzo 200 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg sonidegibo (*sonidegibum*) (sonidegibo fosfato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 38,6 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Nepermatoma, rausvos spalvos kietoji kapsulė, kurioje yra baltos ar beveik baltos spalvos miltelių su granulėmis; ant kapsulės dangtelio juodu rašalu užrašyta „NVR“, o ant kapsulės korpuso juodu rašalu užrašyta „SONIDEGIB 200MG“.

Kapsulės dydis yra „00“ (matmenys 23,3 x 8,53 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Odomzo skirtas gydyti suaugusius pacientus, kurie serga lokaliai progresavusia bazinių ląstelių karcinoma (BLK), kai jų negalima išgydyti chirurginiu būdu ar radioterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Odomzo turi skirti arba jo skyrimą prižiūrėti gydytojas specialistas, turintis patvirtintose indikacijose nurodytų būklių gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama sonidegibo dozė yra 200 mg kartą per parą, ši dozė vartojama per burną.

Gydymą reikia tęsti, kol stebima klinikinė nauda arba kol nepasireišk nepriimtinas toksinis poveikis.

Dozės keitimas padidėjus kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumui ar pasireiškus nepageidaujamoms raumenų reakcijoms

Padidėjus KFK aktyvumui ar pasireiškus nepageidaujamoms raumenų reakcijoms, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir (arba) sumažinti Odomzo dozę.

1 lentelėje pateikiamos apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir (arba) Odomzo dozės mažinimo rekomendacijos, koreguojant simptomus sukeltą padidėjusį KFK aktyvumą ir nepageidaujamas raumenų sutrikimo reiškinius (pavyzdžiui, mialgiją, miopatiją ir (ar) raumenų spazmus).

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas, koreguojant simptomus sukeltą padidėjusį KFK aktyvumą ir nepageidaujamas raumenų reakcijas

Padidėjusio KFK aktyvumo sunkumas	Dozės keitimo* ir koregavimo veiksmų rekomendacijos
<p>1-ojo laipsnio [KFK aktyvumas >VNR – 2,5 x VNR]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tęsti gydymą skiriant tokią pat dozę ir tirti KFK aktyvumo reikšmes kas savaitę, kol sunormalės iki pradinių reikšmių, o vėliau kas mėnesį. Stebėti raumenų simptomus dėl galimų pakitimų, kol sunormalės iki pradinės būklės. • Reguliariai tirti inkstų funkciją (kreatinino kiekį serume) ir užtikrinti, kad pacientas gautų pakankamai skysčių.
<p>2-ojo laipsnio be inkstų funkcijos sutrikimo (kreatinino kiekis serume ≤ VNR) [KFK aktyvumas >2,5 x VNR - 5 x VNR]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinais nutraukti gydymą ir tirti KFK aktyvumo reikšmes kas savaitę, kol sunormalės iki pradinių reikšmių. • Stebėti raumenų simptomus dėl galimų pakitimų, kol sunormalės iki pradinės būklės. Būklei sunormalėjus, atnaujinti gydymą skiriant tokias pat vaistinio preparato dozes ir vėliau kas mėnesį tirti KFK aktyvumą. • Reguliariai tirti inkstų funkciją (kreatinino kiekį serume) ir užtikrinti, kad pacientas gautų pakankamai skysčių. • Jeigu simptomų vėl pasireiškia pakartotinai, laikinais nutraukti gydymą, kol jie sunormalės iki pradinės būklės. Po to atnaujinti gydymą skiriant po 200 mg sonidegibo kas antrą dieną ir laikytis tokių pat būklės stebėjimo rekomendacijų. Jeigu simptomų išlieka nepaisant vaistinio preparato vartojimo kas antrą dieną, svarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.
<p>3-iojo ar 4-ojo laipsnių be inkstų funkcijos sutrikimo (kreatinino kiekis serume ≤ VNR) [3-iojo laipsnio (KFK aktyvumas >5 x VNR - 10 x VNR)] [4-ojo laipsnio (KFK aktyvumas >10 x VNR)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinais nutraukti gydymą ir tirti KFK aktyvumo reikšmes kas savaitę, kol sunormalės iki pradinių reikšmių. Stebėti raumenų simptomus dėl galimų pakitimų, kol sunormalės iki pradinės būklės. • Reguliariai tirti inkstų funkciją (kreatinino kiekį serume) ir užtikrinti, kad pacientas gautų pakankamai skysčių. • Jeigu inkstų funkcija nesutrikusi ir KFK aktyvumas sunormalėja iki pradinių reikšmių, svarstyti gydymo atnaujinimą skiriant po 200 mg dozę kas antrą dieną. Vėl paskyrus gydymą sonidegibu, KFK aktyvumą 2 mėnesius reikia tirti kas savaitę ir vėliau kas mėnesį.

<p>2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių su inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino kiekis serume > VNR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, reikia laikinai nutraukti gydymą ir užtikrinti, kad pacientas gautų pakankamai skysčių, bei iširti kitas antrines inkstų funkcijos sutrikimo priežastis. • Tirti KFK aktyvumo reikšmes ir kreatinino kiekį serume kas savaitę, kol sunormalės iki pradinių reikšmių. Stebėti raumenų simptomus dėl galimų pakitimų, kol sunormalės iki pradinės būklės. • Jeigu KFK aktyvumas ir kreatinino kiekis serume sunormalėja iki pradinių reikšmių, svarstyti gydymo atnaujinimą skiriant po 200 mg dozę kas antrą dieną bei tirti KFK aktyvumą kas savaitę 2 mėnesius ir vėliau kas mėnesį; kitu atveju visam laikui nutraukti gydymą.
---	--

* Anksčiau pateiktos dozės keitimo rekomendacijos pagrįstos Nacionalinio vėžio instituto (JAV) sudarytais Bendrosios nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijais (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE*) v4.03. CTCAE kriterijai yra standartizuota nepageidaujamų reiškinių klasifikacija, naudojama vertinant priešvėžinių vaistinių preparatų poveikį.

VNR – viršutinė normos riba.

Dozės keitimas dėl kitų priežasčių

Koreguojant sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą (kartu su vėlesniu dozės sumažinimu ar be jo) arba visam laikui nutraukti gydymą.

Kai prireikia laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, nepageidaujamai reakcijai palengvėjus iki \leq 1-ojo sunkumo laipsnio, reikia apsvarstyti Odomzo vartojimo atnaujinimą skiriant tokią pat dozę.

Jeigu vaistinio preparato dozę reikia mažinti, tuomet dozę reikia sumažinti iki po 200 mg kas antrą dieną. Jeigu vaistinio preparato paskyrus vartoti kas antrą dieną, vėl pasireiškia tokia pat nepageidaujama reakcija ir būklė nepagerėja, svarstyti gydymo Odomzo nutraukimo visam laikui klausimą.

Dėl ilgo sonidegibo pusinės eliminacijos periodo, laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą ar koregavus jo dozę, visas poveikis atskiroms nepageidaujamoms reakcijoms, tikėtina, pasireišk tik po kelių savaitių (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo trukmė

Klinikinių studijų metu gydymas Odomzo buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Atsižvelgiant į individualų vaistinio preparato toleravimą, buvo leidžiama laikinai iki 3 savaitių nutraukti vaistinio preparato vartojimą.

Reikia reguliariai vertinti tęstinio gydymo naudą pacientui, o optimali gydymo trukmė atskiriems pacientams yra skirtinga.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Specialių sonidegibo farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis turimais duomenimis, sonidegibo eliminacija per inkstus yra nereikšminga. Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis nustatyta, kad pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, tariamas sonidegibo klirensas (CL/F) reikšmingai nepakitęs, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams,

kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo duomenų nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems (≥65 metų) pacientams

Vaistinio preparato vartojimo 65 metų ir vyresniems pacientams saugumo bei veiksmingumo duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Odomzo saugumas ir veiksmingumas bazinių ląstelių karcinoma sergantiems vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Odomzo skirtas vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nepažeistas, draudžiama jas kramtyti ar smulkinti. Kapsulių negalima atidaryti dėl teratogeninio poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių).

Odomzo reikia vartoti praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir likus mažiausiai vienai valandai iki kito valgyimo, kad būtų išvengta padidėjusios nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizikos dėl didesnės ekspozicijos sonidegibui, susidarančios kai vaisto vartojama kartu su maistu (žr. 5.2 skyrių). Jeigu vaistinio preparato vartojimo metu pasireiškia vėmimas, pacientui negalima vartoti papildomos dozės, o kitą dozę reikia vartoti įprastu metu.

Pamiršus pavartoti vaistinio preparato dozę, pacientui tą reikia padaryti kaip galima greičiau prisiminus, nebent nuo įprasto dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip šešios valandos; pastaruoju atveju pacientas turi palaukti ir kitą dozę vartoti įprastu metu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Vaisingos moterys, kurios nesilaiko Odomzo nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nepageidaujamosi raumenų reakcijos

II fazės pagrindinio tyrimo metu buvo pastebėta raumenų spazmų, mialgijos, miopatijos ir padidėjusio KFK aktyvumo atvejų. Daugumai pacientų, kurie vartojo 200 mg Odomzo paros dozę ir kuriems nustatyta 2-ojo ar didesnio laipsnio padidėjęs KFK aktyvumas, raumenų simptomų pasireiškė dar prieš KFK aktyvumo padidėjimą. Daugeliui pacientų raumenų simptomai ir padidėjęs KFK aktyvumas išnyko taikant tinkamus koregavimo veiksmus.

Visiems pacientams, kurie pradeda vartoti Odomzo, būtina nurodyti nepageidaujamų raumenų reakcijų pasireiškimo riziką, įskaitant rbdomiolizės galimybę. Pacientams reikia nurodyti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius nepaaiškinamus raumenų skausmo, jautrumo ar silpnumo atvejus, kurie pasireiškia gydymosi Odomzo metu, arba jeigu šie simptomai tęsiasi nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

KFK aktyvumo reikšmes reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą ir vėliau, kai kliniškai reikalinga, pvz., jeigu pasireiškia raumenų sutrikimų simptomų. Jeigu nustatomas kliniškai reikšmingai padidėjęs KFK aktyvumas, reikia ištirti inkstų funkciją (žr. 4.2 skyrių).

Reikia laikytis dozės keitimo ar laikino gydymo nutraukimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių). Pasireiškus didelio laipsnio KFK aktyvumo padidėjimui, reikia apsvarstyti ir skirti atitinkamą palaikomąjį gydymą, įskaitant pakankamą skysčių kiekį, atsižvelgiant į vietinius medicinos praktikos standartus ir gydymo gaires.

Odomzo skiriant derinyje su tam tikrais vaistiniais preparatais, kurie gali didinti toksinio poveikio raumenims atsiradimo riziką (pvz., CYP3A4 inhibitoriais, chlorokvinu, hidroksichlorokvinu, fibro rūgšties junginiais, penicilaminu, zidovudinu, niacinu ir HMG-CoA reduktazės inhibitoriais), pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl raumenų sutrikimų simptomų pasireiškimo (žr. 4.5 skyrių).

Pacientų, kurie serga neuroraumeninėmis ligomis (pvz., uždegiminėmis miopatijomis, raumenų distrofija, šonine amiotrofinė skleroze, spinaline raumenų atrofija), būklę būtina atidžiai stebėti dėl padidėjusios toksinio poveikio raumenims pasireiškimo rizikos.

Embriono ar vaisiaus mirtis arba sunkūs apsigimimai

Odomzo skiriant nėščioms moterims, vaistinis preparatas gali sukelti embriono ar vaisiaus mirtį arba sunkius apsigimimus. Remiantis veikimo mechanizmu ir su gyvūnais atliktų tyrimų metu nustatyta, kad sonidegibas yra teratogeniškas bei sukelia toksinį poveikį vaisiui. Odomzo draudžiama vartoti nėštumo metu, o vaistinio preparato vartojančioms moterims negalima pastoti gydymosi metu ir dar 20 mėnesių po vaistinio preparato vartojimo pabaigos.

Vaisingą moterį apibūdinantys kriterijai

Odomzo nėštumo prevencijos programoje vaisinga moteris apibrėžiama kaip lytiškai subrendusi moteris, kuriai:

- per pastaruosius iš eilės 12 mėnesių bet kada yra buvusios mėnesinės,
- nėra atlikta histerektomija ar abipusė ovarektomija, arba kuriai nėra mediciniškai patvirtinto persistuojančio priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo,
- nenustatyta XY genotipo, Turnerio (*Turner*) sindromo ar gimdos agenezės,
- dėl vaistinių preparatų nuo vėžio vartojimo, įskaitant gydymą Odomzo, išsivystė amenorėja.

Konsultavimas

Vaisingoms moterims

Odomzo draudžiama skirti vaisingoms moterims, kurios nesilaiko Odomzo nėštumo prevencijos programos sąlygų. Vaisinga moteris privalo suprasti, kad:

- Odomzo vaisiui kelia teratogeninio poveikio pavojų;
- jai negalima vartoti Odomzo, jeigu ji yra nėščia arba planuoja pastoti;
- 7 dienų laikotarpiu iki gydymo Odomzo pradžios sveikatos priežiūros specialisto atliktas jos nėštumo testas turi būti neigiamas;
- net jeigu pasireiškė amenorėja, gydymo metu kas mėnesį atliekamas jos nėštumo testas turi būti neigiamas;
- Odomzo vartojimo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo jai draudžiama pastoti;
- ji turi gebėti tinkamai naudotis veiksmingais kontracepcijos metodais;
- vartodama Odomzo ji privalo naudotis 2 rekomenduotais kontracepcijos metodais (žr. toliau poskyrį „Kontracepcija“ ir 4.6 skyrių), nebent ji įsipareigoja visiškai neturėti lytinių santykių (lytinė abstinencija);
- ji privalo pasakyti savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu gydymosi metu arba per 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo:
 - ji pastoja arba galvoja, kad dėl kokios nors priežasties gali būti nėščia,
 - tikėtiniu laiku jai nepasireiškia mėnesinių,
 - nustoja naudotis kontracepcijos priemonėmis, nebent įsipareigotų susilaikyti nuo lytinių santykių (lytinė abstinencija),

- jai prireikia pakeisti kontracepcija;
- Odomzo vartojimo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo jai draudžiama žindyti.

Vyras

Sonidegibo gali patekti į spermą. Norint išvengti galimos vaistinio preparato ekspozicijos vaisiui nėštumo metu, pacientas vyras privalo suprasti, kad:

- Odomzo vaisiui sukels teratogeninio poveikio pavojų, jeigu jis turės nesaugių lytinių santykių su nėščia moterimi;
- jis privalo visada naudotis rekomenduota kontracepcija (žr. toliau poskyrį „Kontracepcija“ ir 4.6 skyrių);
- jeigu Odomzo vartojimo laikotarpiu ir dar per 6 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo jo lytinė partnerė pastoja, jis turi apie tai pasakyti savo sveikatos priežiūros specialistui.

Sveikatos priežiūros specialistams

Sveikatos priežiūros specialistai privalo mokyti savo pacientus, kad jie suprastų ir sutiktų su visomis Odomzo nėštumo prevencijos programos sąlygomis.

Kontracepcija

Vaisingoms moterims

Odomzo vartojimo metu ir dar 20 mėnesių po gydymo pabaigos vaisingos moterys privalo naudotis dviem rekomenduojamais kontracepcijos metodais, įskaitant vieną labai veiksmingą metodą ir barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Vyras

Vartodami Odomzo ir dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos pacientai vyrai lytinių santykių su moterimi metu privalo visada naudoti prezervatyvą (jei įmanoma, su spermicidais), net ir tuo atveju, jeigu jiems yra atlikta vazektomija (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Nėštumo nustatymas

Vaisingoms moterims likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki gydymo Odomzo pradžios bei kas mėnesį gydymo metu sveikatos priežiūros specialistas turi atlikti nėštumo testą. Naudojamo nėštumo testo minimalus jautrumas turi būti 25 mTV/ml, pasirenkant vietoje prieinama. Nustačius, kad pacientė yra nėščia, gydymą šiuo vaistiniu preparatu pradėti draudžiama. Jeigu pacientė pastotų gydymosi Odomzo metu, šio vaistinio preparato vartojimą būtina nedelsiant nutraukti (žr. 5.3 skyrių). Pacientėms, kurioms gydymosi Odomzo metu pasireiškia amenorėja, gydymo laikotarpiu turėtų ir toliau kas mėnesį atlikti nėštumo tyrimus.

Išrašymo ir išdavimo apribojimai vaisingoms moterims

Pirmąją Odomzo pakuotę išrašyti ir išduoti reikia per 7 dienas nuo neigiamo nėštumo testo rezultato nustatymo. Odomzo reikia išrašyti ne daugiau kaip 30 gydymo dienų, o gydymo pratęsimui yra būtinas naujas receptas.

Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams išvengti embriono ir vaisiaus ekspozicijos Odomzo, registruotojas pateiks mokomąją medžiagą (Odomzo nėštumo prevencijos programą), pabrėždamas su šio vaistinio preparato vartojimu susijusią galimą riziką.

Kraujo donorystė

Pacientams reikia nurodyti, kad Odomzo vartojimo laikotarpiu ir dar bent 20 mėnesių po gydymo pabaigos jie negali būti kraujo donorais.

Spermos donorystė

Pacientai vyrai Odomzo vartojimo metu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos negali būti spermos donorais.

Pirmalaikis epifizijų susijungimas

Pranešta apie pirmalaikį vaikų, patyrusių Hedgehog (Hh) signalinio kelio inhibitorių poveikį, epifizijų susijungimą. Kai kuriais atvejais susijungimas progresavo ir nutraukus vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika

Reikia vengti skirti kartu su stipriais CYP fermentų induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu arba fenitoinu), kadangi negalima atmesti sumažėjusios vaistinio preparato koncentracijos plazmoje ir sumažėjusio sonidegibo veiksmingumo rizikos (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Odos plokščialąstelinė karcinoma (oPLK)

Progresavusia BLK sergantiems pacientams yra padidėjusi rizika atsirasti oPLK. Pastebėta oPLK atvejų progresavusia BLK sirgusiems ir Odomzo gydytiems pacientams. Nenustatyta, ar oPLK atsiradimas yra susijęs su gydymu Odomzo. Todėl visus Odomzo vartojančius pacientus reikia reguliariai stebėti, o atsiradus oPLK reikia gydyti, atsižvelgiant į įprastinę gydymo taktiką.

Papildomos atsargumo priemonės

Pacientams reikia nurodyti, kad jie niekada neduotų šio vaistinio preparato kitiems asmenims. Visas po gydymo pabaigos likusias nesuvartotas kapsules pacientas turi nedelsiant sutvarkyti laikantis vietinių reikalavimų (pvz., kapsules grąžinti vaistininkui arba gydytojui).

Pagalbinės medžiagos

Odomzo kapsulių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sonidegibas pirmiausia metabolizuojamas CYP3A4 fermentu, todėl kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių ar induktorių, gali reikšmingai padidėti ar sumažėti sonidegibo koncentracijos.

Preparatai, kurie gali didinti sonidegibo koncentraciją plazmoje

Sveikiems asmenims paskyrus vienkartinę 800 mg sonidegibo dozę kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu (vartojamu po 200 mg du kartus per parą 14 dienų), sonidegibo AUC ir C_{max} rodmenys padidėjo, atitinkamai, 2,25 karto ir 1,49 karto, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais kai buvo skiriama vien sonidegibo. Sąlygų modeliavimo metu apskaičiuota, kad stiprių CYP3A4 inhibitorių skiriant ilgesnį laiką (pvz., daugiau kaip 14 dienų), kartu vartojamo sonidegibo ekspozicijos rodmenys pakistų dar daugiau. Jeigu vaistinio preparato būtina vartoti kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi, sonidegibo dozę reikia mažinti ir vartoti po 200 mg kas antrą dieną. Stiprūs CYP3A inhibitoriai yra šie (bet nepasiribojant toliau išvardytais preparatais): ritonaviras, sakvinaviras, telitromicinas, ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas, pozakonazolas ir nefazodonas. Jeigu kurio nors iš šių preparatų vartojama kartu su sonidegibu, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo.

Preparatai, kurie gali mažinti sonidegibo koncentraciją plazmoje

Sveikiems asmenims paskyrus vienkartinę 800 mg sonidegibo dozę kartu su stipriu CYP3A

induktoriumi rifampicinu (vartojamu po 600 mg paros dozę 14 dienų), sonidegibo AUC ir C_{max} rodmenys sumažėjo, atitinkamai, 72 % ir 54 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai buvo skiriama vien sonidegibo. Sonidegibo skiriant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, sumažėja sonidegibo koncentracija plazmoje. Reikia vengti vaistinio preparato vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais, įskaitant, bet nepasiribojant toliau išvardytais preparatais: karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu, rifabutinu, rifampicinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais. Jeigu kartu su sonidegibu būtina vartoti stipraus CYP3A4 induktoriaus, reikia apsvarstyti sonidegibo paros dozės didinimo galimybę iki 400-800 mg dozės. Remiantis farmakokinetikos duomenimis, kai induktoriaus kartu skiriama ne ilgiau kaip 14 dienų, numanoma, kad vartojant šią sonidegibo dozę AUC rodiklis bus koreguojamas iki tokio ekspozicijos intervalo, kuris stebimas vaistinio preparato vartojant be induktorių. Ilgesnis induktoriaus vartojimas kartu nerekomenduojamas, kadangi sonidegibo ekspozicija sumažės ir dėl to gali sumažėti vaistinio preparato veiksmingumas. Jeigu stipraus induktoriaus vartojimas nutraukiamas, reikia vėl pradėti vartoti tokią sonidegibo dozę, kuri buvo skiriama prieš stipraus induktoriaus vartojimo pradžią.

Klinikinio tyrimo rezultatai parodė sonidegibo poveikio pokyčius sveikiems žmonėms (32 % ir 38 % sumažėjo AUC ir C_{max}), kuriems buvo skiriama viena 200 mg Odomzo kartu su 40 mg ezomeprazolo (protonų siurblio inhibitoriumi) dozė per parą 6 dienas. Tikėtina, kad ši sąveika nėra kliniškai reikšminga.

Sonidegibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Tyrimų *in vitro* duomenimis, sonidegibas yra konkurencinis CYP2B6 ir CYP2C9 inhibitorius. Vis dėlto vaistinių preparatų sąveikos tyrimo rezultatai vėžiu sergantiems pacientams parodė, kad vartojant kartu su sonidegibu, sisteminė bupropiono (CYP2B6 substrato) ir varfarino (CYP2C9 substrato) ekspozicija nepakinta. Sonidegibas taip pat yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein* – BCRP) inhibitorius (IC50 rodiklis yra ~1,5 μM). Pacientų, kurie kartu vartoja BCRP nešiklių substratų, būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo. Reikia vengti vartoti medžiagų, kurios yra BCRP substratais ir kurioms būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., metotreksato, mitoksantrono, irinotekano, topotekano).

Preparatai, kurie gali didinti nepageidaujamas raumenų reakcijas

Dėl sutampančio toksinio poveikio pobūdžio, Odomzo vartojantiems pacientams, kurie kartu vartoja toksinį poveikį raumenims galinčių sukelti vaistinių preparatų, gali padidėti toksinio poveikio raumenims pasireiškimo rizika. Jeigu pasireiškštų raumenų sutrikimų simptomų, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti ir reikia apsvarstyti dozės koregavimo galimybę.

Pagrindinio II fazės tyrimo metu 12 (15,2 %) pacientų, kuriems buvo skiriama 200 mg Odomzo dozė, kartu vartojo HMG-CoA reduktazės inhibitorių (9 pacientai vartojo pravastatino, 3 pacientai vartojo kitokių nei pravastatinas HMG-CoA reduktazės inhibitorių, įskaitant rozuvastatiną ir simvastatiną). 7 iš šių pacientų (58,3 %) nustatyta iki 1-ojo laipsnio raumenų sutrikimų simptomų, tuo tarpu 43 pacientams (64,1 %), kurie nevartojo HMG-CoA reduktazės inhibitorių, pasireiškė iki 3-iojo laipsnio simptomų. Nė vienam HMG-CoA reduktazės inhibitorių vartojusiam pacientui nepasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnių KFK aktyvumo padidėjimo, o tuo tarpu tokių atvejų nustatyta 6 pacientams (9,0 %), kurie nevartojo HMG-CoA reduktazės inhibitorių.

Sąveika su maistu

Biologinis sonidegibo prieinamumas padidėja vaistinio preparato vartojant valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Odomzo būtina vartoti praėjus mažiausiai dviem valandoms po valgio ir likus mažiausiai vienai valandai iki kito valgymo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Dėl sonidegibo vartojimo keliamos embriono ar vaisiaus žūties ir sunkių apsigimimų rizikos Odomzo vartojimo metu moterys negali būti nėščios, o taip pat gydymosi metu ir dar 20 mėnesių po gydymo pabaigos joms draudžiama pastoti (žr. 4.4 skyrių).

Odomzo draudžiama skirti vaisingoms moterims, kurios nesilaiko Odomzo nėštumo prevencijos programos sąlygų (žr. 4.3 skyrių).

Pastojus ar susilaikius mėnesinėms

Jeigu pacientė pastoja, jai susilaiko mėnesinės ar dėl kurios nors priežasties ji įtaria, kad gali būti nėščia, ji privalo nedelsdama apie tai pranešti savo gydytojui.

Ilgalaikis mėnesinių nebuvimas gydymosi Odomzo metu turi būti vertinamas kaip nėštumo indikatorius, kol pacientė nebus ištirta ir nebus patvirtinta kitaip.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys privalo gebėti tinkamai naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis. Gydymosi Odomzo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo jos privalo naudotis dviem rekomenduotais kontracepcijos metodais, įskaitant vieną labai veiksmingą metodą ir barjerinį metodą. Vaisingos moterys, kurių mėnesinės yra nereguliarios arba visai išnykusios, privalo vadovautis visais veiksmingais kontracepcijos nurodymais.

Vyrai

Nėra žinoma, ar sonidegibo patenka į spermą. Odomzo vartojimo metu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos pacientai vyrai negali apvaisinti moters ar būti spermos donorais. Norint išvengti galimos vaistinio preparato ekspozicijos vaisiui nėštumo metu, Odomzo vartojimo laikotarpiu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo pacientai vyrai lytinių santykių su moterimi metu privalo visada naudotis prezervatyvu (rekomenduojama su spermicidais), net ir tais atvejais, jeigu jiems yra atlikta vazektomija.

Rekomenduojamos labai veiksmingų kontracepcijos metodų formos:

- kiaušintakių sterilizacija;
- vazektomija;
- vartojimo į gimdos ertmę sistema.

Rekomenduojami barjeriniai metodai:

- visi vyrams skirti prezervatyvai (jei įmanoma, su spermicidu);
- diafragma (jei įmanoma, su spermicidu).

Nėštumas

Duomenų apie sonidegibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė teratogeninį poveikį ir toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Odomzo draudžiama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar sonidegibo išsiskiria į motinos pieną. Kadangi sonidegibas gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų (pavyzdžiui, sunkių vystymosi sutrikimų) žindomam naujagimiui ar kūdikiui, Odomzo vartojimo metu ir dar 20 mėnesių po gydymo pabaigos moterims žindyti negalima (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Su žiurkėmis ir šunimis atliktų tyrimų duomenys rodo, kad Odomzo vartojimo metu gali negrįžtamai sutrikti vyrų ir moterų vaisingumas (žr. 5.3 skyrių). Be to, klinikinių studijų metu vaisingoms moterims nustatyta amenorėjos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant skirti gydymą Odomzo su vaisingoms moterimis reikia aptarti vaisingumo išsaugojimo galimybes.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Odomzo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pagrindinio II fazės tyrimo metu buvo vertinamas Odomzo saugumas, vaistinio preparato skiriant iš viso 229 suaugusiems pacientams, kuriems buvo nustatyta lokaliai progresavusi ar metastazinė BLK. Pacientams buvo skiriama 200 mg Odomzo dozė per parą (n = 79) arba 800 mg Odomzo dozė per parą (n = 150). Pacientams, kurie vartojo rekomenduojamą 200 mg Odomzo dozę, gydymo trukmės mediana buvo 11,0 mėnesių (svyravo nuo 1,3 iki 41,3 mėnesių). Metastazine ar lokaliai progresavusia BLK sirgusių pacientų, kurie vartojo 200 mg Odomzo dozę, tarpe nustatytas vienas mirties atvejis, pasireiškęs gydymo metu ar per 30 dienų nuo paskutiniosios vaistinio preparato dozės vartojimo.

Dažniausios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 10\%$ pacientų, kurie vartojo 200 mg Odomzo dozę, buvo raumenų spazmai, alopecija, pakitęs skonio pojūtis, nuovargis, pykinimas, raumenų ir skeleto skausmas, viduriavimas, sumažėjęs kūno svoris, sumažėjęs apetitas, raumenų skausmas, pilvo skausmas, galvos skausmas, skausmas, vėmimas ir niežėjimas.

Dažniausios 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 2\%$ pacientų, kurie vartojo 200 mg Odomzo dozę, buvo nuovargis, sumažėjęs kūno svoris ir raumenų spazmai.

Iš visų pastebėtų nepageidaujamų reakcijų (žr. 2 lentelę), jų pasireiškimo dažnis buvo didesnis 800 mg Odomzo dozę vartojusiems pacientams nei vartojusiems 200 mg Odomzo dozę, išskyrus raumenų ir skeleto skausmo, viduriavimo, pilvo skausmo, galvos skausmo ir niežėjimo atvejus. Tokia tendencija nustatyta ir 3-iojo ar 4-ojo laipsnių nepageidaujamoms reakcijoms, išskyrus nuovargio atvejus.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Pagrindinio II fazės klinikinio tyrimo metu vartojant rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 2 lentelę) išvardytos pagal 18 versijos Kontrolės tikslams naudojamame medicininį terminų žodyne (MedDRA) nurodytas organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, atitinkamas kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus (CIOMS III): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Pagrindinio II fazės tyrimo metu pastebėtos nepageidaujamos vaisto sukeltos reakcijos

Pagrindinė organų sistemų klasė Pirmenybinis terminas	Visų laipsnių reakcijų pasireiškimo dažnis 200 mg
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas
Dehidracija	Dažnas

Nervų sistemos sutrikimai	
Sutrikęs skonio pojūtis	Labai dažnas
Galvos skausmas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pykinimas	Labai dažnas
Viduriavimas	Labai dažnas
Pilvo skausmas	Labai dažnas
Vėmimas	Labai dažnas
Dispepsija	Dažnas
Vidurių užkietėjimas	Dažnas
Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Alopecija	Labai dažnas
Niežėjimas	Labai dažnas
Išbėrimas	Dažnas
Pakitęs plaukų augimas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Raumenų spazmai	Labai dažnas
Raumenų ir skeleto skausmas	Labai dažnas
Raumenų skausmas	Labai dažnas
Miopatija [raumenų nuovargis ir raumenų silpnumas]	Dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Amenorėja*	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Nuovargis	Labai dažnas
Skausmas	Labai dažnas
Tyrimai	
Sumažėjęs kūno svoris	Labai dažnas
* Tarp 79 pacientų, vartojusių 200 mg Odomzo dozę, 5 buvo vaisingo amžiaus moterys. Vienai iš šių moterų pasireiškė amenorėja (20 %).	

Kliniškai reikšmingi laboratorinių rodmenų nuokrypiai

Dažniausiai nustatyti 3-iojo ar 4-ojo laipsnių laboratorinių rodmenų nuokrypiai, pasireiškę $\geq 5\%$ pacientų, kuriems buvo skirta 200 mg Odomzo dozė, buvo padidėjęs lipazės aktyvumas ir padidėjęs KFK aktyvumas kraujyje (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Laboratorinių rodmenų nuokrypiai*

Laboratorinis tyrimas	Visų laipsnių nuokrypių pasireiškimo dažnis 200 mg
Bendrojo kraujo tyrimo rodmenys	
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Labai dažnas
Sumažėjęs limfocitų skaičius	Labai dažnas
Biocheminio tyrimo rodmenys	
Padidėjęs kreatinino kiekis serume	Labai dažnas
Padidėjęs kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumas serume	Labai dažnas
Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje	Labai dažnas
Padidėjęs lipazės aktyvumas	Labai dažnas
Padidėjęs alaninaminotransaminazės (ALT) aktyvumas	Labai dažnas
Padidėjęs aspartataminotransaminazės (AST) aktyvumas	Labai dažnas
Padidėjęs amilazės aktyvumas	Labai dažnas
* Remiantis prasčiausiu laboratoriniu rodikliu, nustatytu po gydymo pradžios, nepriklausomai nuo prieš vaistinio preparato vartojimą buvusių rodmenų, vertinant pagal CTCAE versijos 4.03 kriterijus.	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos raumenų reakcijos, įskaitant KFK aktyvumo padidėjimą

Toksinis poveikis raumenims yra labiausiai kliniškai reikšmingas nepageidaujamas poveikis, pastebėtas sonidegibo vartojusiems pacientams; manoma, kad tai yra *Hedgehog* (Hh) signalų perdavimo mechanizmo inhibitorių klasei būdingas poveikis. Pagrindinio II fazės tyrimo metu raumenų spazmai buvo dažniausias nepageidaujamas „raumenų reakcijų pobūdžio“ reiškinys, o jų pasireiškė mažesniai pacientų, kurie vartojo 200 mg Odomzo dozę, skaičiui (54 %) nei 800 mg Odomzo dozę vartojusiųjų grupėje (69 %).

3-iojo ar 4-ojo laipsnių KFK aktyvumo padidėjimo kraujyje atvejų nustatyta 8 % pacientų, kurie vartojo 200 mg Odomzo dozę. Daugeliui pacientų, kuriems nustatyta 2-ojo ar didesnio laipsnio KFK aktyvumo padidėjimas, dar prieš šio padidėjimo nustatymą pasireiškė raumenų sutrikimų simptomų. Šiems pacientams 2-ojo ar didesnio laipsnio KFK aktyvumo padidėjimo laboratorinių rodmenų nustatymo laiko mediana buvo 12,9 savaitės (nuo 2 iki 39 savaičių) nuo gydymo Odomzo pradžios, o rodmenų atsistatymo (sunormalėjimo ar sumažėjimo iki 1-ojo laipsnio) laiko mediana buvo 12 dienų (95 % PI: nuo 8 iki 14 dienų).

Vienam pacientui, kuriam buvo skiriama 200 mg Odomzo dozė, pasireiškė raumenų sutrikimo simptomų ir nustatytas daugiau kaip 10 x VNR padidėjęs KFK aktyvumas, o gydymui reikėjo skirti skysčių infuziją į veną; palyginimui, 800 mg Odomzo dozę vartojusiųjų tarpe tokių atvejų nustatyta 6 pacientams.

Pagrindinio II fazės tyrimo metu nebuvo patvirtinta nė vieno rbdmiolizės (kuri apibrėžiama kaip KFK aktyvumo padidėjimas >10 kartų virš prieš pradedant gydymą nustatytą ar pradinių rodmenų arba >10 x VNR, jeigu nežinoma pradinių rodmenų, kartu su 1,5 karto padidėjusiu kreatinino kiekiu serume nuo prieš pradedant gydymą nustatytą ar pradinių rodmenų) atvejo. Tačiau buvo patvirtintas vienas gautas pranešimas apie pasireiškusį atvejį 800 mg Odomzo dozę vartojusiam pacientui ne pagrindinio tyrimo metu.

Amenorėja

Pagrindinio II fazės tyrimo metu 2 (14,3 %) iš 14 moterų, kurios buvo arba vaisingos, arba vaisingo amžiaus, bet joms buvo atlikta sterilizacija perrišant kiaušintakius, ir kurioms buvo skiriama po 200 mg ar 800 mg Odomzo dozę kartą per parą, išsivystė amenorėja.

Vaikų populiacija

Saugumo vaikams vertinimas paremtas 16 suaugusių pacientų ir 60 vaikų duomenimis, gautais per tyrimą CLDE225X2104 bei 16 suaugusių pacientų ir 2 vaikų duomenimis, gautais per tyrimą CLDE225C2301. Suaugusiųjų gydymo sonidegibu trukmės per tyrimą X2104 mediana buvo 97 dienos (diapazonas nuo 34 iki 511 dienų), vaikų – 55 dienos (diapazonas nuo 2 iki 289 dienų). Suaugusiųjų gydymo sonidegibu trukmės per tyrimą C2301 mediana buvo 2,8 mėn. (diapazonas nuo 0,4 iki 33,2 mėn.), vaikų – 3,5 mėn. (nuo 1,3 iki 5,7 mėn.).

Per C2301 ir X2104 tyrimus nustatytas sonidegibo toksiškumas suaugusiesiems buvo panašus į žinomą su gydymų susijusį toksiškumą suaugusiems pacientams, sergantiems bazinių ląstelių karcinoma. Su sonidegibu susijęs toksiškumas vaikams buvo panašus į suaugusiųjų, išskyrus mažesnę toksiškumo raumenims dažnį (pvz., KK koncentracijos padidėjimas pasireiškė 16,7 % vaikų, palyginti su 50 % suaugusiųjų per X2104 tyrimą) ir pastebėtą poveikį postnataliniam vystymuisi, ypač vartojant ilgiau (pranešta apie pirštakaulių epifizinės plokštelės sutrikimus, kelio augimo plokštelės pokremzlinę kondensacija, distalinės šlaunikaulio augimo plokštelės sutrikimas, chondropatija ir nuskilę dantys).

Pirmalaikis epifizų susijungimas

Buvo pranešta apie tris vaikų, gydytų sonidegibu klinikinių studijų metu, epifizinės augimo plokštelės sutrikimų atvejus (vienas kremzlės pažeidimo atvejis, vienas epifizės sutrikimo atvejis ir vienas epifizės įtrūkimo atvejis), tačiau priežastinio ryšio su sonidegibu galutinai nustatyti nepavyko. Pranešta apie pirmalaikį vaikų, patyrusių Hh (Hedgehog) signalinio kelio inhibitorių poveikį, epifizų susijungimą. Gydant vaikus, Odomzo naudoti negalima, nes šioje populiacijoje jo saugumas ir efektyvumas nenustatytas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Dozės didinimo tyrimų metu per burną buvo skiriamos iki 3 000 mg Odomzo dozės kartą per parą. Visais perdozavimo atvejais pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo bei taikyti tinkamas palaikomojas priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, kiti priešnavikiniai preparatai, ATC kodas – L01XJ02

Veikimo mechanizmas

Sonidegibas yra per burną vartojamu būdu įsisavinamas Hh signalų perdavimo mechanizmo inhibitorius. Jis jungiasi prie *Smoothed* (Smo) – G prijungiančio baltymo, į receptorių panašios molekulės, kuri aktyvuoja Hh signalų perdavimo mechanizmą ir galiausiai aktyvuoja bei atpalaiduoja su glioma susijusio onkogeno (GLI) transkripcijos faktorius, kurie indukuoja proliferacijos, diferenciacijos ir išgyvenimo procesuose dalyvaujančių Hh tikslinių genų transkripciją. Sutrikęs Hh signalų perdavimo mechanizmas siejamas su keletu vėžio tipų, įskaitant bazinių ląstelių karcinomą (BLK), patogenezę. Prisijungdamas prie Smo baltymo sonidegibas slopina Hh signalo perdavimo mechanizmą ir tokiu būdu blokuoja signalų perdavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Analizuojant sonidegibo koncentracijos plazmoje ir QTc intervalo ryšį nustatyta, kad vienakrypčio 95 % pasikliautinumo intervalo viršutinė QTc intervalo pailgėjimo riba buvo mažiau kaip 5 ms, kai buvo skiriama 800 mg paros dozė ir nusistovėjo pusiausvyrinė koncentracija pagal C_{max} rodiklį, o tai sudaro 2,3 karto didesnę ekspoziciją plazmoje, lyginant su susidarančia vartojant rekomenduojamą 200 mg dozę. Todėl nesitikima, kad terapinės Odomzo dozės galėtų sukelti kliniškai reikšmingą QTc intervalo pailgėjimą. Be to, esant didesnėms sonidegibo koncentracijoms plazmoje nei susidarančios vartojant terapinę vaistinio preparato dozę, nepastebėta gyvybei pavojų lemiančių aritmijų ar polimorfines skilvelinės tachikardijos (*torsades de pointes*) atvejų.

Skiriant nuo 200 mg iki 800 mg Odomzo dozės, naviko atsakas nepriklausė nuo vaistinio preparato dozės ar jo koncentracijos plazmoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atliktas II fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu buvo skiriamos dvi Odomzo dozės (po 200 mg arba 800 mg kartą per parą) ir kuriame dalyvavo 230 pacientų, sirgusių arba lokaliai progresavusia bazinių ląstelių karcinoma (lpBLK) ($n = 194$), arba metastazine bazinių ląstelių karcinoma (mBLK) ($n = 36$). Iš 230 pacientų 16 buvo nustatyta Gorlin sindromo diagnozė (15 sirgusiųjų lpBLK ir 1 sirgusiam mBLK). Suaugę pacientai (≥ 18 metų amžiaus), kurie sirgo lpBLK arba mBLK ir kuriems negalėjo būti skirta radioterapija, chirurginis gydymas ar kitas vietinis gydymas, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo skiriama arba 200 mg, arba 800 mg Odomzo paros dozė iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Pirminė tyrimo veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis, centralizuotai peržiūrint duomenis bei vertinant pagal modifikuotus Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – mRECIST*) lpBLK sirgusiems pacientams ir pagal RECIST 1.1 kriterijus mBLK sirgusiems pacientams. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė, laikas iki naviko atsako pasireiškimo ir išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP), centralizuotai peržiūrint duomenis bei vertinant pagal mRECIST kriterijus lpBLK sirgusiems pacientams ir pagal RECIST 1.1 kriterijus mBLK sirgusiems pacientams.

LpBLK sirgusiems pacientams Nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (NDPK) nustatytas Sudėtinis bendrasis atsakas buvo sudarytas iš centralizuotai įvertintų MRT vaizdų, skaitmeninių klinikinės būklės fotografijų ir histopatologijos duomenų pagal mRECIST kriterijus. LpBLK sirgusiems pacientams daugybinės perforacinės biopsijos buvo atliekamos kiekvieną kartą, kai tik atsakui įvertinti trukdė naviko išopėjimas, cista ir (arba) randėjimas ar fibrozė. Remiantis MRT naviko atsakas buvo vertinamas pagal RECIST 1.1 kriterijus. Atsakas pagal skaitmenines klinikinės būklės fotografijas buvo vertinamas pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) adaptuotus kriterijus [dalinis atsakas (DA): ≥ 50 % sumažėjusi pažaidos statmenųjų skersmenų suma (SSS); visiškas atsakas (VA): visų pažaidų išnykimas; progresuojanti liga: ≥ 25 % padidėjęs pažaidos SSS rodiklis]. Vertinant sudėtinį bendrąjį atsaką, visais vertinimui pasirinktais metodais turėjo būti nustatytas naviko nebuvimas.

Iš 230 tyrime dalyvavusių pacientų 79 pacientams atsitiktiniu būdu buvo skirta 200 mg Odomzo dozė. Iš šių 79 pacientų 66 (83,5 %) sirgo lpBLK (37 [46,8 %] pacientų buvo nustatyti agresyvūs histologiniai pokyčiai, o 29 [36,7 %] pacientų nustatyti neagresyvūs histologiniai pokyčiai) ir 13 (16,5 %) pacientų sirgo mBLK. Visų 200 mg Odomzo dozę vartojusių pacientų amžiaus mediana buvo 67 metai (59,5 % pacientų buvo > 65 metų amžiaus), 60,8 % buvo vyriškosios lyties, o 89,9 % europidai.

Daugeliui pacientų (74 % sirgusiųjų lpBLK, 92 % sirgusiųjų mBLK) anksčiau buvo skirtas jų ligos gydymas, įskaitant chirurginį gydymą (73 % sirgusiųjų lpBLK, 85 % sirgusiųjų mBLK), radioterapiją (18 % sirgusiųjų lpBLK, 54 % sirgusiųjų mBLK) ir gydymą priešnavikiniais preparatais (23 % sirgusiųjų lpBLK, 23 % sirgusiųjų mBLK).

Svarbiausieji veiksmingumo rezultatai, nustatyti centralizuotai peržiūrėjus duomenis ir remiantis tyrėjo įvertinimu, pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Veiksmingumo duomenų apžvalga atlikus išsamią analizę, centralizuotai peržiūrėjus duomenis ir remiantis tyrėjo įvertinimu ^a

	Odomzo 200 mg	
	Centralizuotas vertinimas IpBLK N=66	Tyrėjo vertinimas IpBLK N=66
Objektyvaus atsako dažnis, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95 % PI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Geriausias bendrasis atsakas, n (%)		
Visiškas atsakas	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Dalinis atsakas	34 (51,5)	41 (62,1)
Ligos stabilizavimasis	23 (34,8)	13 (19,7)
Ligos progresavimas	1 (1,5)	1 (1,5)
Nežinoma	5 (7,6)	5 (7,6)
Laikas iki naviko atsako pasireiškimo (mėnesiais)		
Mediana	4,0	2,5
95 % PI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Atsako trukmė		
Atvejų skaičius*	11	22
Koreguotų atvejų skaičius	26	25
Mediana (mėn.)	26,1	15,7
95 % PI	(NĮ)	(12,0,20,2)
Atvejo nebuvimo tikimybė (%), (95 % PI)		
6 mėn.	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 mėn.	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 mėn.	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Išgyvenimas be ligos progresavimo		
Atvejų skaičius*	16	28
Koreguotų atvejų skaičius	50	38
Mediana (mėn.)	22,1	19,4
95 % PI	(NĮ)	(16,6, 23,6)
Išgyvenimo be ligos progresavimo tikimybė (%), (95 % PI)		
6 mėn.	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 mėn.	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Išsami analizė apėmė visus randomizuotus pacientus (atrinktų gydyti pacientų populiacija [angl. *intent-to-treat population*]).

^b VA apibrėžti naudojant tik neigiamus histologinio tyrimo rezultatus tiems pacientams, kuriems nustatytas bent DA kitais tyrimo metodais (MRT ar fotografuojant), VA dažnis buvo 21,2 %.

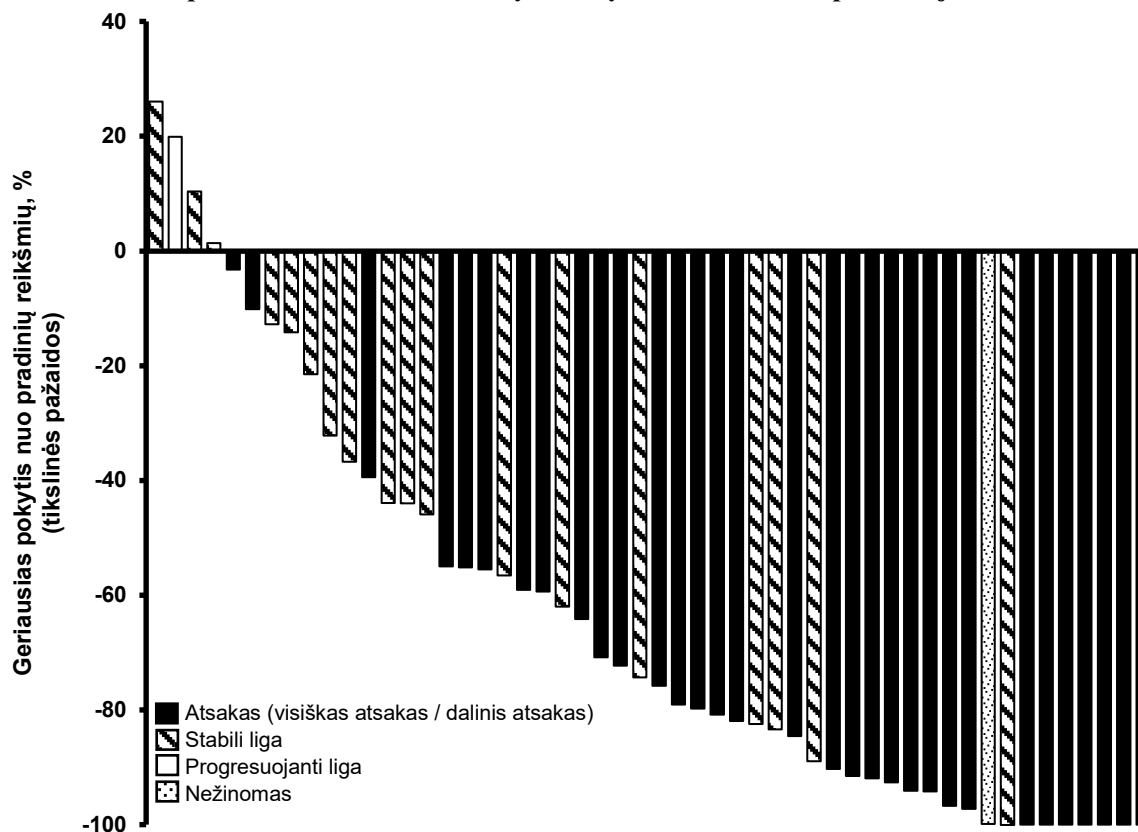
* Atvejais vadinama ligos progresavimas ar mirtis dėl bet kokios priežasties.

PI – pasikliautinumo intervalas.

NĮ – neįvertinamas

1 pav. pavaizduotas geriausias tikslinės pažaidos dydžio pokytis kiekvienam IpBLK sergančiam pacientui, skiriant 200 mg vaistinio preparato dozę ir pateikiant centralizuotai peržiūrėtus duomenis.

1 pav. Geriausias tikslinės pažaidos pokytis nuo pradinių reikšmių IpBLK sergantiems pacientams atlikus išsamią analizę ir centralizuotai peržiūrėjus duomenis



Kaip žvalgomosios vertinamosios baigtys buvo analizuojamos pacientų pranešamos išeitys, naudojant pagrindinį Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos Gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 – EORTC QLQ-C30*) bei su juos susijusį specifinį modulį, skirtą galvos ir kaklo vėžiu sergantiems pacientams (H&N35).

Daugeliui pacientų su jų liga susiję simptomai, funkcionavimas ir sveikatos būklė išliko tokie patys ir (arba) pagerėjo. Laikas iki iš anksto pasirinktų PRO skalių įvertinimo pablogėjimo (atitinkancio būklės pablogėjimą >10 balų, kai vėliau būklė nepagerėdavo) iš esmės atspindėjo apskaičiuotąjį IBLP rodiklį.

Pagrindinio tyrimo metu 29,1 % pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų, kurie daugiausia buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Odomzo tyrimų su visais bazinių ląstelių karcinoma sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sonidegibo veiksmingumas ir saugumas tirtas dviem klinikiniais tyrimais, kuriuose iš viso dalyvavo 62 pacientai vaikai. Tyrimas CLDE225X2104 buvo I/II fazės sonidegibo tyrimas su pacientais vaikais, sergančiais pasikartojančia ar gydymo neveikiama meduloblastoma ar kitais navikais, galinčiais priklausyti nuo Hedgehog (Hh) signal perdavimo kelio, ir suaugusiais, sergančiais pasikartojančia ar gydymo neveikiama meduloblastoma. Tyrimas CLDE225C2301 buvo II fazės daugiacentris atviras vienos grupės per burną vartojamo sonidegibo veiksmingumo ir saugumo tyrimas su pacientais,

sergančiais Hh aktyvinama recidyvuojančia meduloblastoma. Rezultatai rodo, kad nepaisant prisodrinimo strategijos, tikslingai veikiančios Hh aktyvintą meduloblastomą, pakankamo veiksmingumo nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vėžiu sergantiems pacientams paskyrus vienkartinę Odomzo dozę (nuo 100 mg iki 3 000 mg) nevalgius, laiko iki didžiausios koncentracijos susidarymo (T_{max}) mediana buvo 2-4 valandos. Sonidegibui būdingas dozei proporcingas AUC ir C_{max} rodmenų didėjimas, kai skiriamos dozės nuo 100 mg iki 400 mg, tačiau mažesnis nei dozei proporcingas šių rodmenų didėjimas, kai skiriamos didesnės kaip 400 mg dozės. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize nenustatyta jokių duomenų, kad skiriant kartotines dozes pakistų vaistinio preparato klirensas, o apskaičiuotasis kaupimosi rodiklis nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai buvo 19 kartų, nepriklausomai nuo vartotos dozės. Pusiausvyrinė koncentracija nusistovėjo praėjus maždaug 4 mėnesiams nuo sonidegibo vartojimo pradžios. Vėžiu sergantiems pacientams skiriant 200 mg dozę ir nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, nustatyta vidutinė mažiausioji koncentracija C_{trough} buvo 830 ng/ml (svyravo nuo 200 ng/ml iki 2 400 ng/ml). 800 mg Odomzo dozę skiriant kartu su daug riebalų turinčiu maistu, C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo, atitinkamai, 7,8 karto ir 7,4 karto, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato skiriant nevalgius. 200 mg Odomzo dozę skiriant kartu su lengvu užkandžiu, C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo, atitinkamai, 2,8 karto ir 3,5 karto, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato skiriant nevalgius. 200 mg Odomzo dozę suvartojus praėjus 2 valandoms nuo vidutiniškai gausaus valgymo, C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo, atitinkamai, 1,8 karto ir 1,6 karto, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato skiriant nevalgius. Vidutiniškai gausiai pavalgius praėjus 1 valandai po 200 mg Odomzo dozės vartojimo, vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši, kaip ir vaistinio preparato skiriant nevalgius.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize iš 351 paciento duomenų, kai jiems per burną buvo skiriamos nuo 100 mg to 3 000 mg Odomzo dozės, nustatyta, kad nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai menamas pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F) buvo 9 170 litrų. Nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai sonidegibo koncentracija odoje buvo 6 kartus didesnė nei plazmoje.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, didelė sonidegibo dalis prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (žmogaus serumo albumino ir alfa-1 rūgščiojo glikoproteino) (>97 %), o prisijungimas nepriklausė nuo vaistinio preparato koncentracijos (kai koncentracija buvo nuo 1 ng/ml iki 2 500 ng/ml).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, sonidegibas nėra P-gp, BCRP ar rezistentiškumą daugeliui vaistų sukeliančio baltymo (angl. *multi-resistance protein 2 – MRP2*) substratas. Susidarius kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, sonidegibas neslopino viršutinės membranos vaistų šalinimo pernašos baltymo, P-gp ar MRP2, kepenų ląstelių įsiurbimo pernašos baltymų OATP1B1 ar OATP1B3, inkstų organinių anijonų įsiurbimo pernašos baltymų OAT1 ir OAT3 arba organinių katijonų įsiurbimo pernašos baltymų OCT1 ar OCT2.

Biotransformacija

Sonidegibą pirmiausia metabolizuoja CYP3A4 fermentas. Tyrimų metu nustatyta, kad nepakitęs sonidegibas sudarė 36 % organizme cirkuliuojančio radioaktyvumo, o svarbiausias plazmoje nustatomas metabolitas (sudarantis 45 % pirminės medžiagos ekspozicijos) yra sonidegibo hidrolizės produktas, kuris yra farmakologiškai neaktyvus. Manoma, kad visi metabolitai yra 4-90 kartų mažiau veiksmingi nei sonidegibas.

Eliminacija

Sonidegibas ir jo metabolitai daugiausia šalinami per kepenis, išmatose nustatoma 93,4 % suvartotos

vaistinio preparato dozės, o šlapime – 1,95 % dozės. Nepakitusio sonidegibo kiekis išmatose sudarė 88,7 % suvartotos vaistinio preparato dozės, tačiau jo nebuvo aptikta šlapime. Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų modeliavimu apskaičiuota, kad sonidegibo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 28 dienos.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Sonidegibo farmakokinetika buvo tirta asmenims, kuriems buvo lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*; $n = 8$), vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*; $n = 8$) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*; $n = 9$) kepenų funkcijos sutrikimas, bei 8 sveikiems savanoriams asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali. Per burną paskyrus vienkartinę 800 mg sonidegibo dozę, C_{max} rodiklis asmenims, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, buvo atitinkamai 20 %, 21 % ir 60 % mažesnis, lyginant su šiuo rodikliu asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali. Sonidegibo AUC_{inf} rodiklis buvo atitinkamai 40 %, 22 % ir 8 % mažesnis. AUC_{last} rodiklis buvo 35 % mažesnis asmenims, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, 14 % didesnis asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir 23 % mažesnis asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka sisteminei sonidegibo ekspozicijai nebuvo tirta. Kadangi sonidegibas neišskiriamas per inkstus, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, sisteminės vaistinio preparato ekspozicijos pokyčių nesitikima. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nenustatyta reikšmingos inkstų funkcijos (kai kreatinino klirensas >27 ml/min.) įtakos menamam sonidegibo klirensui (CL/F), o tai rodo, kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Amžiaus, kūno svorio ir lyties įtaka

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize nustatyta, kad sisteminei sonidegibo ekspozicijai pacientų amžius (tirtas diapazonas nuo 20 metų iki 93 metų, vidurkis – 61-eri metai), kūno svoris (tirtas diapazonas nuo 42 kg iki 181 kg, vidurkis – 77 kg), lytis ar kreatinino klirensas (tirtas diapazonas nuo 27,3 ml/min. iki 290 ml/min., vidurkis – 92,9 ml/min.) kliniškai reikšmingos įtakos nedaro.

Priklausymo etninėms grupėms įtaka

Japonų kilmės sveikiems asmenims paskyrus vienkartinę 200 mg sonidegibo dozę, nustatyti C_{max} ir AUC_{inf} rodmenys buvo, atitinkamai, 1,56 karto ir 1,68 karto didesni nei šie rodmenys, nustatyti vakariečių kilmės sveikiems asmenims.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Sonidegibo poveikis buvo vertinamas atlikus tyrimus su žiurkėmis bei šunimis.

Bendrasis toksinis poveikis

Daugelis sonidegibo sukiamų nepageidaujamų reiškinių gali būti priskiriami jo farmakologiniam veikimo mechanizmui ir poveikiui gyvūnų vystymosi eigai, o sukiami reiškiniai žiurkėms ir šunims buvo panašūs. Daugelis reiškinių pasireiškė susidarant panašiai ekspozicijai nei numatytoji ekspozicija žmogui. Susidarant kliniškai reikšmingai ekspozicijai nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo tokie: kaulų augimo plokštelių užsidarymas, poveikis augantiems dantims, poveikis patinų ir patelių reprodukcinės sistemos takams, plaukų folikulų atrofija su nuplikimu, toksinis poveikis virškinimo traktui su sumažėjusiu kūno svoriu bei poveikis limfmazgiams. Susidarant gerokai didesnei ekspozicijai nei nustatyta ekspozicija žmonėms, papildomi organai taikiniai buvo inkstai.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Kancerogeninio sonidegimo poveikio tyrimų neatlikta, tačiau *in vitro* ir *in vivo* atliktų tyrimų duomenimis nenustatyta genotoksinio sonidegimo poveikio.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Nustatyta, kad susidarant labai mažai sonidegimo ekspozicijai sukeliamas toksinis poveikis triušių vaisiams (kadangi nustatyta abortų ir (arba) visiškos vaisių rezorbcijos atvejų) bei teratogeninis poveikis, dėl kurio atsiranda sunkių formavimosi ydų. Dėl teratogeninio poveikio nustatyta stuburo slankstelių, distalinių galūnių dalių ir pirštų formavimosi ydų, sunkių kaukolės ir veido formavimosi ydų bei kitokių sunkių organizmo vidurinės linijos vystymosi defektų. Toksinis poveikis triušių vaisiams taip pat buvo nustatytas susidarant labai nedidelei vaistinio preparato ekspozicijai vaikingoms patelėms. Esant nedidelei ekspozicijai, pastebėtas sumažėjęs žiurkių patelių vaisingumas. Sonidegimo skiriant žiurkių patinams, kai susidariusi vaistinio preparato ekspozicija gyvūnų organizmuose buvo maždaug 2 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmogui, patinų vaisingumo sutrikimų nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Krospovidonas A tipo
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Poloksameras 188
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Natrio laurilsulfatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)

Rašalas užrašui

Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Šelakas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 x 1 kietoji kapsulė PCTFE/PVC/aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Kiekvienoje pakuotėje yra 10 arba 30 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1030/001

EU/1/15/1030/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugpjūčio 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gegužė 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas, prieš pateikdamas į kiekvienos valstybės narės rinką, suderina su tos šalies nacionaline kompetentinga institucija:

- laiško „Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste“ nacionalinę dalį;
- informacijos apie Odomzo vartojimą rinkimo metodologiją, Nėštumo prevencijos programos reikalavimų laikymąsi ir jų veiksmingumą;
- sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams skirtos medžiagos formatą ir turinį.

Vaistinio preparato pateikimo į rinką pradžioje registruotojas išplatina gydytojams skirtą laišką „Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste“, kuriame turi būti:

- su CHMP komitetu suderintas pagrindinis tekstas;
- su nacionaline kompetentinga institucija suderinti nacionaliniai specifiniai reikalavimai dėl:
 - vaistinio preparato platinimo;
 - priemonių, užtikrinsiančių, kad prieš išrašant ir išduodant Odomzo yra atlikti visi

reikiami veiksmai.

Registruotojas nuolat užtikrina, kad visiems gydytojams, kurie tikėtina, kad išrašys Odomzo, yra pateikiama:

- Informacija apie vaistinį preparatą;
- Sveikatos priežiūros specialistui skirta mokomoji medžiaga;
- Atmintinė sveikatos priežiūros specialistui;
- Pacientui skirta mokomoji medžiaga;
- Atmintinė pacientui.

Sveikatos priežiūros specialistui skirtoje mokomojoje medžiagoje apie Odomzo turi būti šios svarbiausios dalys:

- trumpas Odomzo poveikio aprašymas, jo registruotos indikacijos ir dozavimas;
- reikalavimas suteikti informaciją pacientui apie Odomzo keliamą teratogeninio poveikio pavojų ir poreikį išvengti poveikio vaisiui;
- Nėštumo prevencijos programos aprašymas ir pacientų skirstymas į grupes pagal lytį ir vaisingumą;
- informacija apie rekomenduojamus kontracepcijos metodus tiek moterims, tiek vyrams;
- sveikatos priežiūros specialisto pareigos, susijusios su Odomzo išrašymu;
- saugumo patarimai vaisingai moteriai;
- saugumo patarimai vyrui;
- reikalavimai nėštumo atveju;
- būtinybė pasakyti pacientams, kad gydymo Odomzo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo jiems negalima būti kraujo donorais;
- sveikatos priežiūros specialistams skirtas kontrolinis sąrašas, užtikrinantis, kad pacientams buvo suteikta tinkama konsultacija;
- būtinybė užtikrinti, kad visi pacientai užpildė ir pasirašė Odomzo Konsultavimo patvirtinimo formą, kuri yra sveikatos priežiūros specialistams skirtos mokomosios medžiagos dalis;
- pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius formas.

Pacientams skirtoje mokomojoje medžiagoje apie Odomzo turi būti šios svarbiausios dalys:

- informacija pacientams apie Odomzo keliamą teratogeninio poveikio pavojų ir būtinybę išvengti ekspozicijos vaisiui;
- pakankamos kontracepcijos būtinybė ir pakankamos kontracepcijos apibrėžimas;
- nacionalinės ar kitos taikomos specifinės priemonės išrašyto Odomzo išdavimui;
- draudimas duoti Odomzo bet kuriam kitam žmogui, taip pat informacija apie tai, kaip išmesti nereikalingus vaistinius preparatus, apie būtinybę Odomzo kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje;
- nurodymas, kad gydymo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo pacientui negalima būti kraujo donoru;
- nurodymas, kad gydymo metu ir 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo pacientei negalima žindyti;
- nurodymas, kad pacientas turi pasakyti sveikatos priežiūros specialistui apie visus pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius;
- informacija vaisingai moteriai;
- informacija vyrui.

Atmintinę sveikatos priežiūros specialistui turi sudaryti šios svarbiausios dalys:

- informacija vaisingai moteriai;
- informacija vyrui;
- būtinybė pasakyti pacientams, kad jie nedelsdami praneštų savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu pacientei moteriai arba paciento vyro lytinei partnerei yra įtariamas nėštumas;
- būtinybė priminti pacientams, kad gydymo pabaigoje atneštų nesuvaldytas kapsules (išmesti reikia laikantis vietinių reikalavimų);
- būtinybė priminti, kad jiems gydymo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo

negalima būti kraujo donorais.

Atmintinę pacientui turi sudaryti šios svarbiausios dalys:

- informacija pacientams apie Odomzo teratogeninio poveikio pavojų ir būtinybę išvengti ekspozicijos vaisiui;
- nurodymas, kad gydymo metu ir dar 20 mėnesių po paskutiniosios dozės vartojimo negalima būti kraujo donorais;
- informacija vaisingai moteriai;
- informacija vyrui;
- nurodymas, kad gydymo pabaigoje reikia grąžinti nesuvalytas kapsules (išmesti reikia laikantis vietinių reikalavimų);
- skubios pagalbos telefono numeris.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Odomzo 200 mg kietosios kapsulės
sonidegibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg sonidegibo (sonidegibo fosfato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. **Daugiau informacijos skaitykite pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės

10 x 1 kietoji kapsulė

30 x 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulės netraiškykite, neatidarykite ir nekramtykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sunkių apsigimimų pavojus.
Negalima vartoti nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu.
Jūs privalote laikytis Odomzo nėštumo prevencijos programos reikalavimų.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotus vaistus reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1030/001	10 kietųjų kapsulių
EU/1/15/1030/002	30 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Odomzo 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Odomzo 200 mg kapsulės
sonidegibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Odomzo 200 mg kietosios kapsulės sonidegibas (*sonidegibum*)

Odomzo gali sukelti sunkių apsigimimų. Vartojant vaisto, Jūsų kūdikis gali mirti prieš gimdamas ar netrukus po gimimo. Vartojant šio vaisto Jums draudžiama pastoti. Jūs privalote laikytis šiame lapelyje pateiktų nurodymų dėl kontracepcijos naudojimo.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Odomzo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Odomzo
3. Kaip vartoti Odomzo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Odomzo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Odomzo ir kam jis vartojamas

Kas yra Odomzo

Odomzo sudėtyje yra veikliosios medžiagos sonidegibo. Tai yra vėžiui gydyti vartojamas vaistas.

Kam Odomzo vartojamas

Odomzo vartojamas gydyti suaugusius pacientus, kurie serga tam tikro tipo odos vėžiu, vadinamu bazinių ląstelių karcinoma. Vaisto vartojama, kai vėžys yra vietškai išplitęs ir jo negalima išgydyti chirurginiu būdu ar radioterapija.

Kaip Odomzo veikia

Normalus ląstelių augimas kontroliuojamas įvairiais cheminių medžiagų signalų perdavimo mechanizmais. Bazinių ląstelių karcinoma sergantiems pacientams pakinta tie genai, kurie kontroliuoja dalį minėto proceso, vadinamąjį „*hedgehog* signalų perdavimo mechanizmą“. Tai skatina tuos signalus, kurie priverčia vėžio ląsteles nekontroliuojamai augti. Odomzo veikia blokuodamas šį procesą bei slopindamas vėžinių ląstelių augimą ir naujų ląstelių susidarymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Odomzo

Atidžiai perskaitykite gydytojo Jums duotus specifinius nurodymus, ypatingai apie Odomzo poveikį vaisiui (būsimam kūdikiui).

Atidžiai perskaitykite ir laikykitės gydytojo Jums duotose Paciento brošiūroje ir Paciento atmintinėje pateikiamus nurodymus.

Odomzo vartoti negalima

- jeigu yra alergija sonidegibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos

6 skyriuje).

- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia. Taip yra dėl to, kad Odomzo vartojimas gali pakenkti Jūsų vaisiui (būsimam kūdikiui) ar sukelti jo mirtį (žr. poskyrį „Nėštumas“);
- jeigu žindote kūdikį. Taip yra dėl to, kad nėra žinoma, ar Odomzo gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui (žr. poskyrį „Žindymas“);
- jeigu esate pastoti galinti moteris, tačiau negalite ar nenorite laikytis būtinų apsaugojimo nuo nėštumo priemonių, kurios išvardytos Odomzo nėštumo prevencijos programoje.

Nevartokite Odomzo, jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka. Jeigu dėl to abejojate, prieš pradėdami vartoti Odomzo pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Papildoma informacija apie anksčiau nurodytas sąlygas pateikiama poskyriuose „Nėštumas“, „Žindymas“, „Vaisingumas“ bei „Moterų ir vyrų kontracepcija“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Odomzo gali sukelti raumenų sutrikimų. Pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Odomzo, jeigu Jums anksčiau yra buvę raumenų spazmų ar silpnumo atvejų arba jeigu vartojate kitų vaistų. Kai kurie vaistai (pvz., padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti vartojami vaistai) gali didinti raumenų sutrikimų pasireiškimo riziką. **Nedelsdami** pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Odomzo metu Jums atsirastų raumenų skausmas arba pasireikštų nepaaiškinamų raumenų spazmų ar silpnumas. Gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą.
- Gydymosi Odomzo metu ar dar 20 mėnesių nuo gydymo pabaigos Jūs negalite būti kraujo donoru.
- Pacientams vyrams negalima būti spermų donorais bet kuriuo vaisto vartojimo metu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.
- Gydytojas reguliariai tirs Jūsų odą dėl odos plokščialąsteline karcinoma (PLK) vadinamo kitokio odos vėžio tipo atsiradimo. Nėra žinoma, ar PLK atsiradimas gali būti susijęs su Odomzo vartojimu. Paprastai šis vėžio tipas pasireiškia saulės spindulių pažeistoje odoje, jis neplinta ir gali būti išgydytas. Pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bet kokių savo odos pokyčių.
- Niekada neduokite šio vaisto kitiems asmenims. Gydymo pabaigoje nesuvartotas kapsules turite grąžinti. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku apie tai, kam reiktų grąžinti nesuvartotas kapsules.

Kraujo tyrimų atlikimas Odomzo vartojimo metu

Prieš skirdamas gydymą ir taip pat galimai vaisto vartojimo metu gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus. Remdamasis šiais tyrimais (nustatęs kreatinfosfokinazę vadinamo fermento aktyvumą kraujyje) gydytojas patikrins Jūsų raumenų būklę.

Vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų)

Odomzo negalima vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų. Pastebėta, kad vartojant šį vaistą pasireiškia dantų ir kaulų augimo sutrikimų. Odomzo gali stabdyti kaulų augimą vaikams ir paaugliams. Tai taip pat gali vykti nutraukus gydymą.

Kiti vaistai ir Odomzo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ši rekomendacija galioja ir vartojant be recepto įsigytus vaistus ar augalinius preparatus. Taip yra dėl to, kad Odomzo gali keisti kai kurių vaistų poveikį. Kai kurie kiti vaistai taip pat gali keisti Odomzo poveikį arba didinti šalutinių reiškinių pasireiškimo Jums tikimybę.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurių nors iš toliau išvardytų vaistų:

- vaistų, pavyzdžiui, statinų ir fibro rūgšties junginių, vartojamų padidėjusiam cholesterolio ir lipidų kiekiui mažinti;
- vitamino B3, taip pat vadinamo niacinu;
- vaistų, pavyzdžiui, metotreksato, mitoksantrono, irinotekano ar topotekano, skiriamų tam tikro tipo vėžiui arba kitoms ligoms, pavyzdžiui, sunkioms sąnarių ligoms (reumatoidiniam artritui) ir

- psoriazei, gydyti;
- vaistų, pavyzdžiui, telitromicino, rifampicino ar rifabutino, vartojamų bakterijų sukeltoms infekcijoms gydyti;
- vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo (neįskaitant esančio šampūno ar kremų sudėtyje), itraconazolo, pozakonazolo ar vorikonazolo, vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti;
- vaistų, pavyzdžiui, chlorokvino ir hidroklorokvino, vartojamų parazitų sukeltoms invazijoms, taip pat kitoms ligoms, pavyzdžiui, reumatoidiniam artritui ar raudonajai vilkligei, gydyti;
- vaistų, pavyzdžiui, ritonaviro, sakvinaviro ar zidovudino, vartojamų AIDS ar ŽIV sukeltai infekcijai gydyti;
- vaistų, pavyzdžiui, karbamazepino, fenitoino ar fenobarbitalio, vartojamų traukulių priepuoliams gydyti;
- nefazodonu vadinamo vaisto, vartojamo depresijai gydyti;
- penicilaminu vadinamo vaisto, vartojamo reumatoidiniam artritui gydyti ;
- augalinio vaisto, vadinamųjų jonažolės (dar vadinamų *Hypericum perforatum*) preparatų, vartojamų depresijai gydyti.

Jeigu bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų Jums tinka arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Odomzo pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Gydymosi Odomzo metu šių vaistų vartoti reikia atsargiai arba jų vartojimo gali reikėti vengti. Jeigu vartojate kurių nors iš išvardytų vaistų, gydytojas gali Jums paskirti kito (alternatyvaus) vaisto.

Gydymosi Odomzo metu Jūs taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu Jums buvo paskirta kito vaisto, kurio anksčiau nebuvo vartoję.

Nėštumas

Nevartokite Odomzo, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti gydymosi metu ar per 20 mėnesių nuo gydymo pabaigos. Jeigu gydymosi Odomzo metu pastotumėte arba įtartumėte, kad galite būti nėščia, turite nedelsdama nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją. Odomzo Jūsų kūdikiui gali sukelti sunkių apsigimimų ar sukelti vaisiaus mirtį. Specifiniuose nurodymuose (Odomzo Nėštumo prevencijos programoje), kuriuos Jums duos gydytojas, yra informacija apie Odomzo poveikį vaisiui (būsimam kūdikiui).

Žindymas

Gydymosi metu ir dar 20 mėnesių nuo gydymo pabaigos negalima žindyti. Nėra žinoma, ar Odomzo išsiskiria į motinos pieną ir ar gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vaisingumas

Odomzo gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Jeigu ateityje planuojate susilaukti vaikų, apie tai pasitarkite su gydytoju.

Moterų ir vyrų kontracepcija

Moterims

Prieš pradėdama vartoti Odomzo, paklauskite gydytojo, ar Jūs galite pastoti, net ir tais atvejais, kai nebeturite mėnesinių (yra menopauzė). Labai svarbu paklausti gydytojo, ar yra rizika, kad galite pastoti.

Jeigu Jūs galite tapti nėščia:

- Jūs turite laikytis atsargumo priemonių, kad Odomzo vartojimo metu nepastotumėte,
- Odomzo vartojimo metu Jūs privalote naudoti 2 kontracepcijos metodus – vieną labai veiksmingą metodą ir vieną barjerinį metodą (žiūrėkite toliau pateiktus pavyzdžius),
- Jūs turite tęsti šių kontraceptinių priemonių naudojimą dar 20 mėnesių po paskutiniosios Odomzo dozės vartojimo, kadangi vaisto likučiai išlieka organizme ilgą laiką.

Gydytojas aptars su Jumis geriausiai Jums tinkantį kontracepcijos metodą.

Jūs privalote naudoti vieną labai veiksmingą metodą, pavyzdžiui:

- „gimdos spiralę“ (vartojimo į gimdos ertmę sistemą),
- chirurginę sterilizaciją.

Be to, Jūs privalote naudoti vieną barjerinį metodą, pavyzdžiui:

- prezervatyvą (jei įmanoma, su spermicidu),
- diafragmą (jei įmanoma, su spermicidu).

Gydytojas Jums atliks nėštumo nustatymo testą:

- likus bent 7 dienoms iki gydymo pradžios, kad įsitikintų, jog tuo metu nesate nėščia;
- kas mėnesį gydymo metu.

Gydymo laikotarpiu ir per 20 mėnesių po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu:

- galvojate, kad Jūsų naudojama kontracepcija dėl bet kokios priežasties buvo neveiksminga;
- Jums išnyksta mėnesinės;
- nustojate naudotis kontracepcijos priemonėmis;
- Jums reikia pakeisti kontracepciją.

Vyrams

Vartodami Odomzo lytinių santykių su moterimi metu visada naudokitės prezervatyvu (rekomenduojama su spermicidais), net ir tais atvejais, kai Jums yra atlikta vazektomija. Tai privalote daryti dar 6 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės vartojimo.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų partnerė pastotų tuo metu, kai vartojate Odomzo, arba per 6 mėnesius nuo gydymo pabaigos.

Gydymo laikotarpiu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo Jūs negalite būti spermos donoru.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Odomzo vartojimas galėtų pakenkti Jūsų gebėjimui vairuoti arba valdyti įrenginius ar mechanizmus. Jeigu dėl to abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Odomzo sudėtyje yra laktozės

Odomzo sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Odomzo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šio vaisto vartojimas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg (po 1 kapsulę) per parą.

- Nevalgykite bent 2 valandas prieš Odomzo vartojimą ir 1 valandą po to.
- Kapsules vartokite kasdien maždaug tuo pačiu metu. Tai padės Jums prisiminti, kada reikia vartoti vaisto.
- Nurykite kapsulę nepažeistą. Kapsulės negalima atidaryti, kramtyti ar traiškyti. Reikia vengti sąlyčio su kapsulės turiniu, nes jis gali turėti neigiamą poveikį.

Nekeiskite vartojamos vaisto dozės, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Neviršykite rekomenduojamos dozės, kurią paskyrė gydytojas. Jeigu nuriję kapsulę vėmėte, nevartokite daugiau kapsulių, kol neateis įprastas kitos dozės vartojimo laikas.

Kiek laiko vartoti Odomzo

Odomzo vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko vartoti Odomzo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Odomzo dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Odomzo dozę arba jeigu kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Pasiimkite su savimi vaistą ir jo pakuotę bei šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Odomzo

Jeigu pamiršote pavartoti Odomzo dozę, tą padarykite iškart prisiminę. Jeigu nuo dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip šešios valandos, pamirštą pavartoti dozę praleiskite, o kitą dozę vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Odomzo

Nenutraukite Odomzo vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Odomzo gali sukelti sunkių apsigimimų, vartojant šio vaisto Jums draudžiama pastoti (daugiau informacijos pateikiama 2 skyriaus poskyriuose „Nėštumas“, „Žindymas“, „Vaisingumas“ bei „Moterų ir vyrų kontracepcija“).

Nedelsdami nutraukite Odomzo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte kurių nors iš toliau išvardytų simptomų, kadangi jie gali būti alerginės reakcijos požymiais:

- apsunkintas kvėpavimas ar rijimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės (ryklės) patinimas;
- stiprus odos niežėjimas, su raudonos spalvos bėrimu ar iškilusiais patinimais.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte bet kurių iš toliau išvardytų požymių:

- stiprių raumenų spazmų, raumenų skausmą ar raumenų silpnumą. Tai gali būti rabdomiolize vadinamo sutrikimo požymiai, kai pasireiškia raumeninio audinio irimas;
- tamsios spalvos šlapimą, sumažėjusį išskiriamą šlapimo kiekį ar visiškai sutrikusį šlapimo išskyrimą. Tai gali būti požymiai tokio sutrikimo, kai irsta Jūsų raumenų skaidulos ir pažeidžiami inkstai.

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai

Jeigu bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių reiškinų tampa sunkiu, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai dažni: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- raumenų spazmai, raumenų skausmas, kaulų, raiščių ir sausgyslių skausmas;
- mėnesinių išnykimas;
- viduriavimas ar rėmuo;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- pakitęs skonio pojūtis ar keistas skonis burnoje;
- pilvo skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);

- vėmimas;
- niežulys;
- nuplikimas;
- nuovargis;
- skausmas;
- sumažėjęs kūno svoris.

Dažni: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių

- sutrikusi skrandžio funkcija ar nevirškinimo pojūtis;
- vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas;
- sutrikęs plaukų augimas;
- troškulys, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, sumažėjęs kūno svoris, sausa paraususi oda, dirglumas (galimi sumažėjusio skysčių kiekio organizme, vadinamosios dehidracijos, simptomai).

Odomzo vartojimo metu taip pat gali būti nustatomi kai kurie **pakitę kraujo tyrimų rodmenys**. Tai gali gydytoją įspėti apie galimai pakitusią tam tikrų organizmo sistemų veiklą, pavyzdžiui:

- padidėjęs toliau išvardytų fermentų aktyvumas: kreatinfosfokinazės (atspindi raumenų funkciją), lipazės ir (arba) amilazės (atspindi kasos funkciją), alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) (atspindi kepenų funkciją);
- padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (atspindi inkstų funkciją);
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (dar vadinama hiperglikemija);
- sumažėjęs hemoglobino (kuris reikalingas su krauju pernešti deguonį) kiekis;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Odomzo

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Odomzo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sonidegibas (sonidegibo fosfato pavidalu). Kiekvienoje kapsulėje yra 200 mg sonidegibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Kapsulės turinys: A tipo krospovidonas, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių, „Odomzo sudėtyje yra laktozės“), magnio stearatas, poloksameras 188, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, natrio laurilsulfatas.
 - Kapsulės apvalkalas: želatina, raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas(E171).

- Rašalas užrašui: juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520), šelakas.

Odomzo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Odomzo 200 mg kapsulės yra rausvos spalvos nepermatomos kapsulės. Ant jų užrašyta „SONIDEGIB 200MG“ ir „NVR“.

Odomzo tiekiamas perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 10 x 1 kapsulė. Vaistas tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 10 arba 30 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Тел: +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
+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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Tél/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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Kaip Odomzo Nėštumo prevencijos programos dalį visi pacientai gaus:

- Paciento brošiūrą;
- Paciento atmintinę.

Daugiau informacijos pateikiama šiuose dokumentuose.