

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odomzo 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 200 mg sonidegib (als fosfaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 38,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Ondoorzichtige, roze, harde capsule met wit tot bijna wit poeder met korrels, met "NVR" bedrukt in zwarte inkt op het kapje en "SONIDEGIB 200mg" bedrukt in zwarte inkt op de romp.

De afmetingen van de capsules zijn "Grootte #00" (afmetingen 23,3 x 8,53 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Odomzo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom (BCC) die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Odomzo mag alleen worden voorgeschreven door of onder supervisie van een medisch specialist met ervaring in de behandeling van de toegelaten indicatie.

Dosering

De aanbevolen dosis is 200 mg sonidegib voor oraal gebruik.

De behandeling moet worden voortgezet zolang als klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat zich onacceptabele toxiciteit ontwikkelt.

Dosisaanpassingen bij verhogingen van creatinekinase (CK) en spiergerelateerde bijwerkingen

Tijdelijke dosisonderbreking en/of dosisverlaging van de behandeling met Odomzo kan noodzakelijk zijn bij CK-verhogingen en spiergerelateerde bijwerkingen.

Tabel 1 geeft een overzicht van aanbevelingen voor de dosisonderbreking en/of dosisverlaging van de behandeling met Odomzo bij het management van symptomatische CK-verhogingen en spiergerelateerde bijwerkingen (zoals myalgie, myopathie en/of spasmen).

Tabel 1 Aanbevolen dosisaanpassingen bij de behandeling van symptomatische CK-verhogingen en spiergerelateerde bijwerkingen

Ernst van de CK-verhoging	Dosisaanpassingen* en behandelaanbevelingen
Graad 1 [CK-verhoging >ULN – 2,5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> • Zet de behandeling voort met dezelfde dosis en monitor wekelijks de CK-spiegels totdat herstel tot baseline optreedt, daarna maandelijks monitoren. Monitor veranderingen in spierklachten totdat herstel tot baseline optreedt. • Controleer regelmatig de nierfunctie (serumcreatinine) en zorg ervoor dat de patiënt goed is gehydrateerd.
Graad 2 zonder nierfunctiestoornis (serum Cr ≤ ULN) [CK-verhoging >2,5 x ULN - 5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek de behandeling en monitor wekelijks de CK-spiegels totdat herstel tot baseline optreedt. • Monitor veranderingen in spierklachten totdat herstel tot baseline optreedt. Na het herstel van de spierklachten kan de behandeling met dezelfde dosis worden herstart. Meet de CK daarna maandelijks. • Controleer regelmatig de nierfunctie (serumcreatinine) en zorg ervoor dat de patiënt goed is gehydrateerd. • Als de klachten opnieuw optreden, stop dan met de behandeling totdat herstel tot baseline optreedt. Herstart sonidegib met 200 mg om de dag en volg dezelfde monitoringsaanbevelingen. Als klachten blijven bestaan ondanks de alternerende dagdosering, overweeg dan het stopzetten van de behandeling.
Graad 3 of 4 zonder nierfunctiestoornis (serum Cr ≤ ULN) [Graad 3 (CK-verhoging >5 x ULN - 10 x ULN)] [Graad 4 (CK-verhoging >10 x ULN)]	<ul style="list-style-type: none"> • Onderbreek de behandeling en monitor wekelijks de CK-spiegels totdat herstel tot baseline optreedt. Monitor veranderingen in spierklachten totdat herstel tot baseline optreedt. • Controleer regelmatig de nierfunctie (serumcreatinine) en zorg ervoor dat de patiënt goed is gehydrateerd. • Als de nierfunctie niet is aangetast en de CK herstelt tot baseline, overweeg dan voortzetting van de behandeling met 200 mg om de dag. CK-spiegels moeten gedurende 2 maanden na her-toediening van sonidegib wekelijks worden gecontroleerd en daarna maandelijks.

<p>Graad 2, 3 of 4 met nierfunctiestoornis (serum Cr > ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Als de nierfunctie wel is aangetast, stop dan met de behandeling en zorg ervoor dat de patiënt goed is gehydrateerd en evalueer andere secundaire oorzaken van nierfunctiestoornissen. • Monitor wekelijks CK en serumcreatininespiegels totdat herstel tot baseline optreedt. Monitor veranderingen in spierklachten totdat herstel tot baseline optreedt. • Als CK en serumcreatininespiegels herstellen tot baseline, overweeg dan voortzetting van de behandeling met 200 mg om de dag en meet wekelijks CK-spiegels gedurende 2 maanden en daarna maandelijks; anders de behandeling permanent stopzetten.
---	--

* De bovenstaande dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op de *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03*, ontwikkeld door het *National Cancer Institute (VS)*. De CTCAE is een gestandaardiseerde classificatie van bijwerkingen die wordt gebruikt bij de beoordeling van geneesmiddelen voor de behandeling van kanker.

Cr: creatinine; ULN: *upper limit of normal*

Overige dosisaanpassingen

Management van ernstige of onverdraaglijke bijwerkingen kan tijdelijke dosisonderbreking (met of zonder een daaropvolgende dosisverlaging) of stopzetting vereisen.

Wanneer een dosisonderbreking vereist is, overweeg dan Odomzo bij dezelfde dosis te hervatten, na herstel van de bijwerking tot \leq graad 1.

Als dosisverlaging noodzakelijk is, dan moet de dosis worden verlaagd naar 200 mg om de dag. Als dezelfde bijwerking optreedt na de aanpassing naar de alternerende dagdosering en deze niet verbetert, overweeg dan het stopzetten van de behandeling met Odomzo.

Vanwege de lange halfwaardetijd van sonidegib zal naar verwachting het volledige effect van een dosisonderbreking of een dosisaanpassing op meerdere bijwerkingen in het algemeen na enkele weken optreden (zie rubriek 5.2).

Behandelingsduur

In de klinische onderzoeken werd de behandeling met Odomzo voortgezet tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit. Behandelingsonderbrekingen van maximaal 3 weken waren toegestaan, op basis van individuele verdraaglijkheid.

Het voordeel van behandelingsvoortzetting moet regelmatig worden beoordeeld, de optimale behandelingsduur varieert per individuele patiënt.

Speciale populaties

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Sonidegib is niet onderzocht in een specifiek farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Op basis van de beschikbare gegevens is de eliminatie van sonidegib via de nieren verwaarloosbaar. Uit een populatiefarmacokinetische analyse bleek dat een lichte tot matige nierfunctiestoornis geen significant effect heeft op de schijnbare klaring (CL/F) van sonidegib, wat suggereert dat dosisaanpassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet nodig is (zie rubriek 5.2). Er zijn geen werkzaamheids- en veiligheidsgegevens beschikbaar bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Ouderen (≥65 jaar)

Veiligheids- en werkzaamheidsgegevens bij patiënten van 65 jaar en ouder geven geen aanleiding tot een dosisaanpassing bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Odomzo bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar met basaalcelcarcinoom zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Odomzo is voor oraal gebruik. De capsules moeten heel worden doorgeslikt. Ze mogen niet worden gekauwd of fijngemaakt. De capsules mogen niet worden geopend vanwege het risico op teratogeniteit (zie rubriek 5.3).

Odomzo moet ten minste twee uur na een maaltijd en ten minste één uur voor de volgende maaltijd worden ingenomen om een verhoogd risico op bijwerkingen, vanwege hogere blootstelling aan sonidegib bij inname tijdens een maaltijd, te voorkomen (zie rubriek 5.2). Als tijdens de behandeling een patiënt moet braken, dan mag de patiënt geen nieuwe dosis innemen voor de volgende geplande dosis.

Als een dosis wordt gemist, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt, tenzij er meer dan zes uur zijn verstreken sinds de geplande dosis had moeten worden ingenomen. In dit geval moet de patiënt wachten en de volgende geplande dosis innemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.4 en 4.6).

Vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het zwangerschapspreventieprogramma van Odomzo (zie rubriek 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Spijgerelateerde bijwerkingen

In het pivotale fase II-onderzoek, werden spierspasmen, spierpijn, myopathie en gevallen van CK-verhogingen waargenomen. De meerderheid van de patiënten die werden behandeld met Odomzo 200 mg per dag en die CK-verhogingen hadden van graad 2 of hoger, kregen spierklachten voordat verhoging van CK optrad. Bij de meeste patiënten verdwenen de spierklachten en de CK-verhogingen met het juiste management.

Alle patiënten die starten met de behandeling met Odomzo moeten worden geïnformeerd over de risico's van spijgerelateerde bijwerkingen, met inbegrip van de mogelijkheid van rabdomyolyse. Zij moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk melding te doen van alle onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren die optreedt tijdens de behandeling met Odomzo of als de klachten aanhouden na het stoppen van de behandeling.

CK-spiegels moeten voorafgaand aan het starten van de behandeling worden gecontroleerd en daarna op basis van klinische indicatie, bijv. na melding van spijgerelateerde klachten. De nierfunctie moet worden beoordeeld als klinisch waarneembare verhoging van CK wordt ontdekt (zie rubriek 4.2).

De aanbevelingen voor dosisaanpassing of -onderbreking moeten worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

Behandeling van ernstige CK-verhoging gebruikmakend van ondersteunende therapie, met inbegrip van een goede hydratatie, moet worden overwogen volgens lokale praktijknormen en behandelrichtlijnen.

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op spiergerelateerde symptomen als Odomzo wordt gebruikt in combinatie met bepaalde geneesmiddelen die het potentiële risico op het ontwikkelen van spiertoxiciteit kunnen verhogen (bijv. CYP3A4-remmers, chloroquine, hydroxychloroquine, fibraten, penicillamine, zidovudine, niacine en HMG-CoA-reductaseremmers) (zie rubriek 4.5).

Patiënten met neuromusculaire aandoeningen (bijv. inflammatoire myopathieën, spierdystrofie, amyotrofe laterale sclerose, spinale musculaire atrofie) moeten nauwlettend worden gevolgd vanwege een verhoogd risico op spiertoxiciteit.

Embryofoetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen

Odomzo kan embryofoetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken als het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Gebaseerd op het werkingsmechanisme bleek in dierstudies sonidegib teratogeen en foetotoxisch te zijn. Vrouwen die Odomzo innemen mogen niet zwanger zijn of zwanger worden tijdens de behandeling en gedurende 20 maanden na het stoppen van de behandeling.

Criteria ter definiëring van vrouwen die zwanger kunnen worden

Een vrouw die zwanger kan worden, wordt in het zwangerschapspreventieprogramma van Odomzo gedefinieerd als een seksueel volwassen vrouw die:

- op enig moment tijdens de afgelopen 12 opeenvolgende maanden heeft gemenstrueerd;
- geen hysterectomie of een bilaterale ovariëctomie heeft ondergaan, of die geen medisch bevestigd permanent prematuur ovariumfalen heeft;
- geen XY-genotype, syndroom van Turner of agenesie van de uterus heeft;
- niet meer menstrueert na een behandeling tegen kanker, waaronder behandeling met Odomzo.

Begeleiding

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden

Odomzo is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden die zich niet houden aan het zwangerschapspreventieprogramma van Odomzo. Een vrouw die zwanger kan worden moet begrijpen dat:

- Odomzo een teratogeen risico vormt voor het ongeboren kind;
- zij Odomzo niet moet innemen als ze zwanger is of van plan is om zwanger te worden;
- zij een negatieve zwangerschapstest moet hebben, uitgevoerd door een professionele zorgverlener binnen 7 dagen voor de start van de behandeling met Odomzo;
- zij tijdens de behandeling maandelijks een negatieve zwangerschapstest moet hebben, zelfs als zij niet meer menstrueert;
- zij niet zwanger mag worden tijdens de behandeling met Odomzo en gedurende 20 maanden na de laatste dosis;
- zij zich aan betrouwbare anticonceptiemaatregelen moet kunnen houden;
- zij gebruik moet maken van 2 methoden van aanbevolen anticonceptie (zie de “Anticonceptie” paragraaf en rubriek 4.6) terwijl zij wordt behandeld met Odomzo, tenzij zij zich volledig onthoudt van geslachtsgemeenschap (abstinentie);
- zij haar professionele zorgverlener moet inlichten als zich tijdens de behandeling of gedurende 20 maanden na de laatste dosis het volgende voordoet:
 - als zij zwanger wordt of om welke reden dan ook denkt dat zij mogelijk zwanger is,
 - als haar verwachte menstruatie uitblijft,
 - als zij stopt met het gebruik van anticonceptie, tenzij zij zich volledig onthoudt van geslachtsgemeenschap (abstinentie),

- als zij van anticonceptiemethode moet veranderen;
- zij geen borstvoeding mag geven tijdens de behandeling met Odomzo en gedurende 20 maanden na de laatste dosis.

Voor mannen

Sonidegib kan in het sperma terecht komen. Om potentiële foetale blootstelling tijdens de zwangerschap te voorkomen, moet een mannelijke patiënt begrijpen dat:

- Odomzo een teratogeen risico vormt voor het ongeboren kind als hij onbeschermd geslachtsgemeenschap heeft met een zwangere vrouw;
- hij altijd de aanbevolen anticonceptie moet gebruiken (zie de “Anticonceptie” paragraaf en rubriek 4.6);
- hij zijn professionele zorgverlener moet inlichten als zijn vrouwelijke partner zwanger wordt terwijl hij wordt behandeld met Odomzo of gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Professionele zorgverleners moeten de patiënten zodanig voorlichten dat zij alle voorwaarden van het Odomzo zwangerschapspreventieprogramma begrijpen en accepteren.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens de behandeling met Odomzo en gedurende 20 maanden na het beëindigen van de behandeling twee methoden van aanbevolen anticonceptie gebruiken, waaronder een zeer betrouwbare methode en een barrièremethode (zie rubriek 4.6).

Mannen

Mannelijke patiënten, zelfs diegenen die een vasectomie hebben ondergaan, moeten tijdens de behandeling met Odomzo en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling altijd gebruik maken van een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) bij het hebben van geslachtsgemeenschap met een vrouwelijke partner (zie rubriek 4.6 en 5.3).

Zwangerschapstests

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden vastgesteld binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling met Odomzo en maandelijks tijdens de behandeling met een test die wordt uitgevoerd door een professionele zorgverlener.

Zwangerschapstests moeten een minimale gevoeligheid hebben van 25 mIE/ml, zoals lokaal beschikbaar. De behandeling mag niet worden gestart als er sprake is van zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, dan moet de behandeling met Odomzo onmiddellijk worden gestopt (zie rubriek 5.3). Patiënten die amenorroe hebben tijdens de behandeling met Odomzo moeten de maandelijkse zwangerschapstests voortzetten gedurende de behandeling.

Voorschrijf- en verstrekingsvoorwaarden voor vrouwen die zwanger kunnen worden

Het initiële voorschrijven en verstrekken van Odomzo moet gebeuren binnen 7 dagen na een negatieve zwangerschapstest. Recepten voor Odomzo moeten worden beperkt tot een behandelduur van 30 dagen. Voor de voortzetting van de behandeling is een nieuw recept vereist.

Voorlichtingsmateriaal

Om zorgverleners en patiënten te helpen om embryonale en foetale blootstelling aan Odomzo te vermijden, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Odomzo voorlichtingsmateriaal verstrekken (Odomzo zwangerschapspreventieprogramma) om de mogelijke risico's bij het gebruik van het geneesmiddel te benadrukken.

Bloeddonatie

Patiënten moeten worden voorgelicht dat ze geen bloed mogen doneren tijdens en gedurende ten minste 20 maanden na het stoppen van de behandeling met Odomzo.

Sperma-donatie

Mannelijke patiënten moeten geen sperma doneren tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na het stoppen van de behandeling met Odomzo.

Premature fusie van de epifysen

Premature fusie van de epifysen is gemeld bij pediatrie patiënten die aan remmers van de “hedgehog-pathway” (Hh) werden blootgesteld. In sommige gevallen ging de fusie na stopzetting van het geneesmiddel verder (zie rubriek 4.8).

Interacties

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine en fenytoïne) moet worden vermeden omdat het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verlaagde werkzaamheid van sonidegib niet kan worden uitgesloten (zie ook rubriek 4.5).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid (cutaneous Squamous Cell Carcinoma, cuSCC)

Patiënten met uitgebreid BCC hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van cuSCC. Er zijn gevallen gemeld van cuSCC bij patiënten met uitgebreid BCC die behandeld werden met Odomzo. Het is niet vastgesteld of cuSCC gerelateerd is aan de behandeling met Odomzo. Daarom moeten alle patiënten routinematig worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Odomzo en mocht cuSCC voorkomen, dan dient dit te worden behandeld volgens de geldende medische standaard.

Aanvullende voorzorgen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om nooit het geneesmiddel aan iemand anders te geven. Capsules die niet gebruikt zijn aan het eind van de behandeling dienen onmiddellijk te worden vernietigd door de patiënt overeenkomstig lokale voorschriften (bijv. door de capsules terug te brengen naar hun apotheker of arts).

Hulpstoffen

Odomzo capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sonidegib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4, waardoor gelijktijdige toediening van sterke remmers of inductoren van CYP3A4 de concentratie van sonidegib significant kan verhogen of verlagen.

Middelen die de plasmaconcentratie van sonidegib kunnen verhogen

Bij gezonde proefpersonen resulteerde gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis sonidegib van 800 mg met ketoconazol (200 mg tweemaal daags gedurende 14 dagen), een sterke CYP3A-remmer, in een 2,25-voudige en een 1,49-voudige toename van respectievelijk de AUC en de C_{max} van sonidegib in vergelijking met alleen toediening van sonidegib. Aan de hand van simulaties werd voorspeld dat langdurig gelijktijdig gebruik van sterke remmers/inductoren van CYP3A4 (bijv. langer dan 14 dagen) zal leiden tot een meervoudige verandering in blootstelling aan sonidegib. Indien gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A-remmer nodig is, dient de dosis sonidegib te worden

verlaagd tot 200 mg om de dag. De groep sterke CYP3A-remmers omvat, maar is niet beperkt tot, ritonavir, saquinavir, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol en nefazodon. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op bijwerkingen als een van deze middelen gelijktijdig met sonidegib wordt gebruikt.

Middelen die de plasmaconcentratie van sonidegib kunnen verlagen

Bij gezonde proefpersonen resulteerde gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis sonidegib van 800 mg met rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 14 dagen), een sterke CYP3A-inductor, in een afname van respectievelijk 72% en 54% van de AUC en de C_{max} van sonidegib in vergelijking met alleen toediening van sonidegib. Gelijktijdige toediening van sonidegib met sterke CYP3A-inductoren verlaagt de plasmaconcentratie van sonidegib. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inductoren moet worden vermeden; dit geldt onder meer voor, maar is niet beperkt tot, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifabutine, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Als een sterke CYP3A4-inductor gelijktijdig met sonidegib moet worden gebruikt, overweeg dan het verhogen van de dagelijkse dosis sonidegib naar 400-800 mg. Op basis van farmacokinetische data zal deze dosis sonidegib naar verwachting de AUC aanpassen naar het bereik bij toediening zonder inductoren wanneer de gelijktijdige behandeling met de inductor niet langer duurt dan 14 dagen. Langere gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen omdat de sonidegib-blootstelling dan verlaagd wordt, wat de werkzaamheid kan verminderen. Na stopzetting van een sterke inductor moet de behandeling worden hervat met de dosis sonidegib die werd ingenomen vóór instelling van de behandeling met de sterke inductor.

Resultaten van een klinisch onderzoek toonden een verandering aan in de blootstelling aan sonidegib (32% en 38% verlaging van de AUC en C_{max}) na gelijktijdige toediening van een enkele dosis van Odomzo 200 mg met esomeprazol (een protonpompremmer) bij 40 mg dagelijks gedurende 6 dagen in gezonde proefpersonen. Het wordt niet verwacht dat deze interactie klinisch relevant is.

Effect van sonidegib op andere geneesmiddelen

Sonidegib is *in vitro* een competitieve remmer van CYP2B6 en CYP2C9. Echter, resultaten van een geneesmiddeleninteractiestudie bij kankerpatiënten tonen aan dat de systemische blootstelling van bupropion (een CYP2B6-substraat) en warfarine (een CYP2C9-substraat) niet is gewijzigd wanneer deze samen toegediend worden met sonidegib. Sonidegib is ook een *breast cancer resistance protein (BCRP)*-remmer ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$). Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met substraten van BCRP-transporteiwitten moeten nauwlettend worden gemonitord op bijwerkingen. Stoffen die BCRP-substraten zijn met een smalle therapeutische index (bijv. methotrexaat, mitoxantron, irinotecan, topotecan) moeten worden vermeden.

Middelen die het risico op spiergerelateerde bijwerkingen kunnen verhogen

Vanwege overlappende toxiciteit kunnen patiënten die worden behandeld met Odomzo en die ook geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het risico op spiergerelateerde toxiciteit verhogen, een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van spiergerelateerde bijwerkingen. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord en dosisaanpassingen moeten worden overwogen als spierklachten optreden.

In het pivotale fase II-onderzoek namen 12 (15,2%) patiënten die werden behandeld met 200 mg Odomzo gelijktijdig HMG-CoA-reductaseremmers (9 kregen pravastatine, 3 namen niet-pravastatine HMG-CoA-reductaseremmers inclusief rosuvastatine en simvastatine). Van deze patiënten hadden er 7 (58,3%) tot aan graad 1 spierklachten terwijl 43 (64,1%) patiënten die geen HMG-CoA-reductaseremmers namen tot aan graad 3 klachten hadden. Bij geen van de patiënten die HMG-CoA-reductaseremmers namen was sprake van graad 3/4 CK-verhogingen, in tegenstelling tot 6 (9,0%) patiënten die geen HMG-CoA-reductaseremmers namen.

Interacties met voedsel/dranken

De biologische beschikbaarheid van sonidegib is verhoogd in aanwezigheid van voedsel (zie rubriek 5.2). Odomzo moet worden ingenomen ten minste twee uur na een maaltijd en ten minste één uur voor de volgende maaltijd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico op embryofoetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt door sonidegib, mogen vrouwen die Odomzo gebruiken niet zwanger zijn of zwanger worden tijdens de behandeling en gedurende 20 maanden na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Odomzo is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden die zich niet houden aan het zwangerschapspreventieprogramma van Odomzo (zie rubriek 4.3).

In het geval van zwangerschap of gemiste menstruaties

Als de patiënt zwanger raakt, een menstruatie mist of door enige reden vermoedt dat ze zwanger kan zijn, dan moet zij onmiddellijk haar behandelend arts inlichten.

Bij voortdurende afwezigheid van menstruaties tijdens de behandeling met Odomzo moet worden uitgegaan van zwangerschap tot medische beoordeling en bevestiging.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zich kunnen houden aan betrouwbare anticonceptiemaatregelen. Ze moeten tijdens de behandeling met Odomzo en tot 20 maanden na de laatste dosis gebruikmaken van twee methoden van aanbevolen anticonceptie, waaronder een zeer betrouwbare methode en een barrièremethode. Vrouwen die zwanger kunnen worden en van wie de menstruatie onregelmatig of gestopt is, moeten al het advies over betrouwbare anticonceptie opvolgen.

Mannen

Het is onbekend of sonidegib aanwezig is in sperma. Mannen mogen geen kinderen verwekken of sperma doneren tijdens het gebruik van Odomzo en gedurende ten minste 6 maanden na het beëindigen van de behandeling. Om potentiële foetale blootstelling te vermijden tijdens de zwangerschap moeten mannelijke patiënten, zelfs diegenen die een vasectomie hebben ondergaan, altijd een condoom gebruiken (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) bij het hebben van geslachtsgemeenschap met een vrouwelijke partner tijdens het gebruik van Odomzo en gedurende 6 maanden na de laatste dosis.

Hieronder volgen aanbevolen vormen van zeer betrouwbare anticonceptiemethoden:

- Tubaire sterilisatie
- Vasectomie
- Spiraaltje (IUD)

Hieronder volgen aanbevolen barrièremethoden:

- Elk mannencondoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar)
- Pessarium (met zaaddodend middel, indien beschikbaar)

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sonidegib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn teratogeniteit en foetotoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Odomzo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sonidegib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege de mogelijk ernstige bijwerkingen, zoals ernstige ontwikkelingsafwijkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen door sonidegib, moeten vrouwen geen borstvoeding geven terwijl zij worden behandeld met Odomzo en tot 20 maanden na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Resultaten van dieronderzoek bij ratten en honden duiden erop dat behandeling met Odomzo irreversibel schadelijk kan zijn voor de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Daarnaast is amenorroe bij vrouwen die zwanger kunnen worden waargenomen in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Voordat de behandeling met Odomzo wordt gestart, moeten strategieën ter behoud van de vruchtbaarheid worden besproken met vrouwen die zwanger kunnen worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Odomzo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het pivotale fase II-onderzoek voor de beoordeling van de veiligheid van Odomzo werd uitgevoerd bij in totaal 229 volwassen patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd BCC. Patiënten werden dagelijks behandeld met 200 mg Odomzo (n=79) of dagelijks met 800 mg Odomzo (n=150). Voor patiënten die met de aanbevolen dosis van 200 mg Odomzo werden behandeld, was de mediane duur van de behandeling 11,0 maanden (bereik 1,3 tot 41,3 maanden). Er kwam één sterfgeval voor bij zowel de patiënten met gemetastaseerd BCC als lokaal uitgebreid BCC, tijdens de behandeling met 200 mg Odomzo of binnen 30 dagen na het innemen van de laatste dosis.

De meest voorkomende bijwerkingen die optraden bij $\geq 10\%$ van de patiënten die werden behandeld met 200 mg Odomzo waren spierspasmen, alopecia, dysgeusie, vermoeidheid, misselijkheid, skeletspierpijn, diarree, gewichtsafname, afgenomen eetlust, myalgie, buikpijn, hoofdpijn, braken en pruritus.

De meest voorkomende graad 3/4 bijwerkingen die optraden bij $\geq 2\%$ van de patiënten die werden behandeld met 200 mg Odomzo waren vermoeidheid, gewichtsafname en spierspasmen.

Onder de gemelde bijwerkingen (Tabel 2), was de frequentie hoger bij patiënten die 800 mg Odomzo kregen dan bij patiënten die 200 mg Odomzo kregen, met uitzondering van skeletspierpijn, diarree, buikpijn, hoofdpijn en pruritus. Dit gold ook voor graad 3/4 bijwerkingen, met uitzondering van vermoeidheid.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen voorkomend bij de aanbevolen dosering tijdens het pivotale klinische fase II-onderzoek (Tabel 2) zijn weergegeven per *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) versie 18 systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is voor elke bijwerking de bijbehorende frequentie categorie gebaseerd op de volgende afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen waargenomen in het pivotale fase II-onderzoek

Primaire systeem/orgaanklasse Voorkeursterm	Frequentie categorie alle graden 200 mg
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Afgenomen eetlust	Zeer vaak
Dehydratie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	
Dysgeusie	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Misselijkheid	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak
Buikpijn	Zeer vaak
Braken	Zeer vaak
Dyspepsie	Vaak
Obstipatie	Vaak
Gastro-oesofageale refluxziekte	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Alopecia	Zeer vaak
Pruritus	Zeer vaak
Huiduitslag	Vaak
Abnormale haargroei	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Spierspasmen	Zeer vaak
Skeletspierpijn	Zeer vaak
Myalgie	Zeer vaak
Myopathie [spiervermoeidheid en spierzwakte]	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Amenorroe*	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vermoeidheid	Zeer vaak
Pijn	Zeer vaak
Onderzoeken	
Gewichtsafname	Zeer vaak

* Van de 79 patiënten die 200 mg Odomzo kregen, waren er 5 vrouwen die zwanger kunnen worden. Onder deze vrouwen was 1 patiënt bij wie amenorroe werd waargenomen (20%).

Klinisch relevante laboratoriumafwijkingen

De meest gemelde graad 3/4 laboratoriumafwijkingen met een incidentie van $\geq 5\%$ die optraden bij patiënten behandeld met 200 mg Odomzo, waren een toename van lipase en een toename van CK in het bloed (Tabel 3).

Tabel 3 Laboratoriumafwijkingen*

Laboratoriumtest	Frequentie categorie alle graden 200 mg
Hematologische parameters	
Hemoglobine verlaagd	Zeer vaak
Lymfocytentelling verlaagd	Zeer vaak
Biochemische parameters	
Serumcreatinine verhoogd	Zeer vaak
Serumcreatininekinase (CK) verhoogd	Zeer vaak
Bloedglucose verhoogd	Zeer vaak
Lipase verhoogd	Zeer vaak
Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd	Zeer vaak
Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd	Zeer vaak
Amylase verlaagd	Zeer vaak
* Gebaseerd op de slechtste laboratoriumwaarde na behandeling ongeacht de baseline, gradering volgens CTCAE versie 4.03	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Spijergerelateerde bijwerkingen inclusief CK-verhoging

Spiertoxiciteit is de klinisch meest relevante gemelde bijwerking bij met sonidegib behandelde patiënten en wordt gezien als een klasse-effect van de *Hedgehog*-signaleringsrouteremmers. In het pivotale fase II-onderzoek waren spierspasmen de meest voorkomende “spijgerelateerde” bijwerkingen en werden deze bij minder patiënten in de groep die 200 mg Odomzo kreeg (54%) gemeld dan in de groep die 800 mg Odomzo kreeg (69%).

Graad 3/4 verhogingen van CK in het bloed werden gemeld bij 8% van de met 200 mg Odomzo behandelde patiënten. De meerderheid van de patiënten met graad 2 of hogere CK-verhogingen ontwikkelde spierklachten voorafgaand aan de CK-verhogingen. Bij deze patiënten was de mediane tijd tot het ontstaan van stijgingen in de laboratoriumwaarden van CK tot graad 2 en hoger 12,9 weken (bereik 2 tot 39 weken) na het starten van de behandeling met Odomzo en een mediane tijd tot herstel (tot normalisering of graad 1) van 12 dagen (95% BI 8 tot 14 dagen).

Eén patiënt die behandeld werd met 200 mg Odomzo had spierklachten en CK-verhogingen van meer dan 10x ULN waardoor intraveneuze vloeistoffen noodzakelijk waren, vergeleken met 6 patiënten die behandeld werden met 800 mg Odomzo.

In het pivotale fase II-onderzoek werden geen van de gemelde gevallen van rhabdomyolyse bevestigd (gedefinieerd als CK-spiegels >10 -voudig boven het niveau van voor de behandeling of uitgangswaarde of >10 x ULN als er geen uitgangswaarde werd gerapporteerd, plus een 1,5-voudige verhoging in serumcreatinine vanaf de waarde van voor de behandeling of vanaf de uitgangswaarde). Echter, één melding werd bevestigd bij een patiënt die met 800 mg Odomzo werd behandeld in een niet-pivotaal onderzoek.

Amenorroe

In het pivotale fase II-onderzoek ontwikkelden 2 (14,3%) van de 14 vrouwen die zwanger konden worden of die in de leeftijd waren dat ze zwanger konden worden maar gesteriliseerd waren via het afbinden van de eileiders, amenorroe tijdens de behandeling met dagelijks 200 mg of 800 mg Odomzo.

Pedriatische patiënten

De evaluatie van de veiligheid bij pedriatische patiënten is gebaseerd op gegevens van 16 volwassen en 60 pedriatische patiënten uit Studie CLDE225X2104, en 16 volwassen en 2 pedriatische patiënten uit Studie CLDE225C2301. De mediane blootstellingsduur aan sonidegib tijdens Studie X2104 bedroeg 97 dagen (met een range van 34 tot 511 dagen) voor volwassen patiënten en 55 dagen (met een range van 2 tot 289 dagen) voor pedriatische patiënten. De mediane duur van de blootstelling aan sonidegib tijdens Studie C2301 was 2,8 maanden (met een range van 0,4 tot 33,2 maanden) voor volwassen patiënten en 3,5 maanden (met een range van 1,3 tot 5,7 maanden) voor pedriatische patiënten.

De toxiciteit van sonidegib, die bij volwassenen werd waargenomen in de onderzoeken C2301 en X2104, was in lijn met de reeds bekende behandelingsgerelateerde toxiciteit bij volwassen patiënten met basaalcelcarcinoom. De toxiciteit gerelateerd aan sonidegib, die werd waargenomen in pedriatische patiënten, was gelijk aan de resultaten voor volwassenen. Uitzonderingen hierop waren een verlaagde incidentie van spiertoxiciteit (bijvoorbeeld CK-verhogingen waargenomen bij 16,7% van de pedriatische patiënten, vergeleken met 50% van de volwassenen in Studie X2104) en het waarnemen van postnatale effecten op de ontwikkeling, in het bijzonder bij verlengde blootstelling (gerapporteerd als gevallen van aandoeningen aan de epifysairschijven van distale falanx, subchondrale condensatie van het gebied bij de epifysairschijf in de knie, aandoeningen aan de epifysairschijf van het distale femur, chondropathie en beschadigde tanden).

Premature fusie van de epifysen

Er zijn drie gevallen van aandoeningen van de epifysaire schijven gemeld (een geval van kraakbeenbeschadiging, een geval van een epifysaire aandoening en een geval van epifysefractuur) bij pediatrische patiënten die behandeld werden met sonidegib tijdens klinische onderzoeken, maar een causaal verband met sonidegib kan niet overtuigend worden vastgesteld. Premature fusie van de epifysen is gemeld bij pediatrische patiënten die aan remmers van de “Hh-pathway” (hedgehog) werden blootgesteld. Odomzo dient niet te worden gebruikt bij pediatrische patiënten, aangezien de veiligheid en werkzaamheid bij deze populatie niet zijn vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij dosisescalatieonderzoeken werd Odomzo toegediend in doseringen tot 3000 mg oraal eenmaal daags. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord op bijwerkingen en in alle gevallen van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XJ02

Werkingsmechanisme

Sonidegib is een oraal biologisch beschikbare remmer van de Hh-signaalroute. Het bindt aan *Smoothed (Smo)*, een G-eiwit gekoppeld receptorachtig molecuul dat de Hh-signaalroute positief reguleert en uiteindelijk zorgt voor activatie en vrijgifte van ‘*glioma-associated oncogene*’ (*GLI*)-

transcriptiefactoren, wat de transcriptie van Hh-doelgenen stimuleert tot proliferatie, differentiatie en overleving. Afwijkende Hh-signalering is verbonden aan de pathogenese van verschillende soorten kanker, waaronder basaalcelcarcinoom (BCC). Sonidegib-binding aan het Smo-eiwit remt de Hh-signalering en blokkeert daarmee de signaaltransductie.

Farmacodynamische effecten

Uit een sonidegib plasmaconcentratie-QTc analyse bleek dat de bovengrens van een eenzijdig 95% betrouwbaarheidsinterval voor QTc-stijging lager was dan 5 msec bij een steady-state C_{max} met een dagelijkse dosis van 800 mg, wat zorgt voor een 2,3-voudige plasmablootstelling vergeleken met de aanbevolen dosis van 200 mg. Daarom is het te verwachten dat therapeutische doses van Odomzo geen klinisch significante QTc-verlenging veroorzaken. Daarnaast werden sonidegib plasmaconcentraties boven die verkregen met therapeutische doses niet geassocieerd met levensbedreigende aritmieën of torsade de pointes.

De tumorrespons was onafhankelijk van de dosis Odomzo of plasmaconcentratie in het dosisbereik van 200 mg tot 800 mg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase II-onderzoek met twee doseringen Odomzo (200 mg of 800 mg eenmaal daags) werd uitgevoerd bij 230 patiënten met lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom (laBCC) (n=194) of gemetastaseerd basaalcelcarcinoom (mBCC) (n=36). Van de 230 patiënten waren er 16 gediagnosticeerd met het Gorlin-syndroom (15 laBCC en 1 mBCC). Volwassen (≥ 18 jaar) patiënten met laBCC of mBCC die geen kandidaat waren voor radiotherapie, chirurgie of andere lokale therapieën, werden gerandomiseerd om ofwel dagelijks 200 mg of 800 mg Odomzo te krijgen tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit.

Het primaire werkzaamheidseindpunt van het onderzoek was het objectieve responspercentage op basis van *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST)* bij patiënten met laBCC en RECIST 1.1 bij patiënten met mBCC zoals bepaald door de centrale beoordeling. De secundaire eindpunten omvatten de duur van de respons, tijd tot tumorrespons en progressievrije overleving (PFS) volgens mRECIST bij patiënten met laBCC en RECIST 1.1 bij patiënten met mBCC zoals is bepaald door de centrale beoordeling.

Voor patiënten met laBCC werd de samengestelde totale respons, als bepaald door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC), geïntegreerd uit centraal beoordeelde MRI-scans, digitale klinische foto's en histopathologie volgens mRECIST. Voor laBCC werden meerdere bipten genomen iedere keer wanneer een responsbeoordeling werd verstoord door de aanwezigheid van laesie-ulceratie, cyste en/of littekens/fibrose. De MRI-tumorrespons werd beoordeeld volgens RECIST 1.1. De responsbeoordeling via digitale klinische fotografie werd beoordeeld volgens *World Health Organization (WHO)* aangepaste criteria [partiële respons (PR): $\geq 50\%$ afname van de som van de loodrechte diameters (*Sum of the product of Perpendicular Diameters, SPD*) van een laesie; complete respons (CR): verdwijnen van alle laesies; progressieve ziekte: $\geq 25\%$ toename in de SPD van de laesies]. Voor een samengestelde complete respons moesten alle methoden gebruikt voor de beoordeling afwezigheid van de tumor aantonen.

Van de 230 gerandomiseerde patiënten werden er 79 patiënten toegewezen aan 200 mg Odomzo. Van deze 79 patiënten waren er 66 (83,5%) laBCC patiënten (37 [46,8%] met agressieve histologie en 29 [36,7%] met niet-agressieve histologie) en 13 (16,5%) mBCC patiënten. De mediane leeftijd van alle patiënten die 200 mg Odomzo kregen was 67 jaar (59,5% was >65 jaar), 60,8% was mannelijk en 89,9% blank.

De meerderheid van de patiënten (laBCC 74%, mBCC 92%) had voorafgaande therapieën ondergaan, waaronder chirurgie (laBCC 73%, mBCC 85%), radiotherapie (laBCC 18%, mBCC 54%) en antineoplastische therapieën (laBCC 23%, mBCC 23%).

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten volgens centrale beoordeling en lokale onderzoekersbeoordeling zijn weergegeven in Tabel 4.

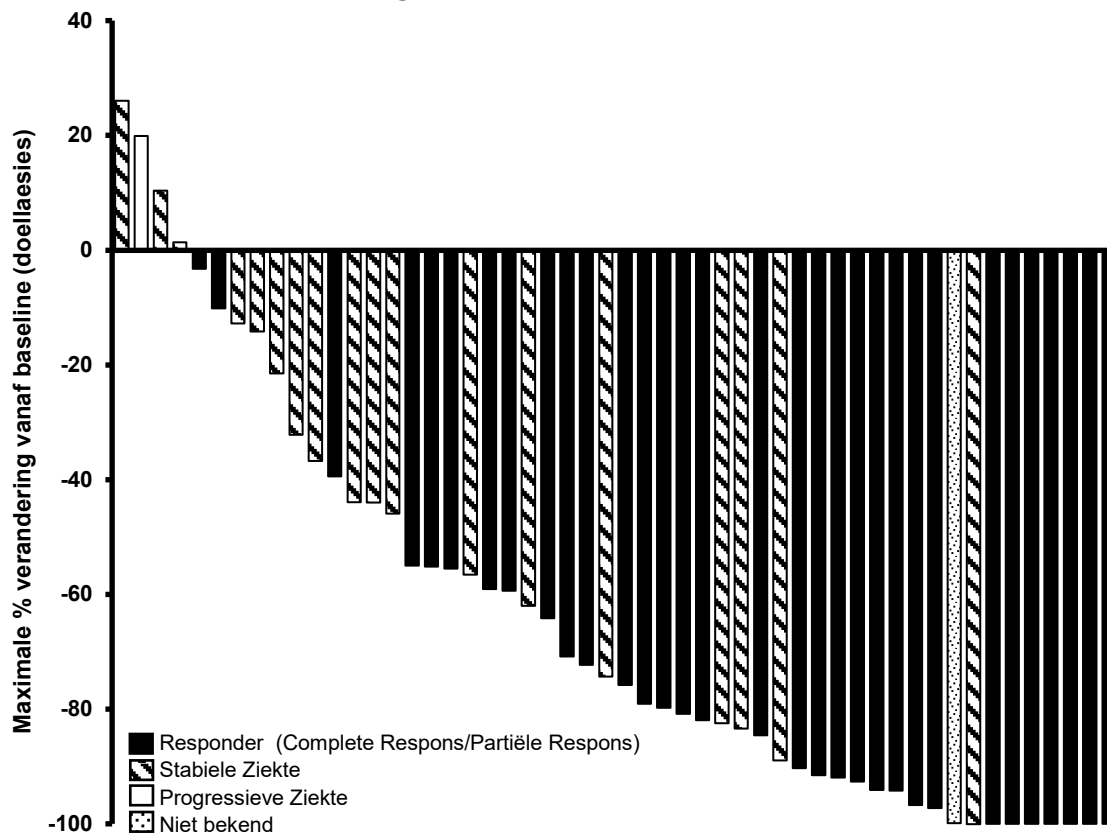
Tabel 4 Werkzaamheidsoverzicht volgens centrale beoordeling en lokale onderzoekersbeoordeling volgens FAS^a

	Odomzo 200 mg	
	Centrale beoordeling laBCC N=66	Lokale onderzoeker laBCC N=66
Objectieve responspercentage, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% BI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Beste totale respons, n (%)		
Complete respons	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Partiële respons	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabiele ziekte	23 (34,8)	13 (19,7)
Ziekteprogressie	1 (1,5)	1 (1,5)
Niet bekend	5 (7,6)	5 (7,6)
Tijd tot tumorrespons (maanden)		
Mediaan	4,0	2,5
95% BI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Duur van de respons		
Aantal 'events'*	11	22
Aantal gecensureerd	26	25
Mediaan (maanden)	26,1	15,7
95% BI	(NE)	(12,0,20,2)
Kans 'event'-vrij (%), (95% BI)		
6 maanden	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 maanden	74,9 (54,4,87,2)	80,7 (63,5,90,4)
12 maanden	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Progressievrije overleving		
Aantal 'events'	16	28
Aantal gecensureerd	50	38
Mediaan (maanden)	22,1	19,4
95% BI	(NE)	(16,6,23,6)
Kans op progressievrije overleving (%), (95% BI)		
6 maanden	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 maanden	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Volledige analyseset omvatte alle gerandomiseerde patiënten (intent-to-treatpopulatie).
^b Alleen gebruikmakend van negatieve histologie om CR te bepalen onder patiënten bij wie ten minste een PR is vastgesteld op basis van andere bepalingen (MRI of foto's), resulteerde in een CR percentage van 21,2%.
* 'Events' verwijst naar ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak.
FAS: volledige analyseset
BI: betrouwbaarheidsinterval
NE: niet schatbaar

Figuur 1 geeft de maximale verandering in de grootte van de doellaesie weer voor elke patiënt met laBCC bij een dosis van 200 mg en volgens centrale beoordeling.

Figuur 1 Maximale verandering vanaf baseline in de doellaesie van laBCC patiënten volgens centrale beoordeling van de FAS



De door patiënten gemelde resultaten werden beoordeeld als een verkennend eindpunt met behulp van de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ C30)* en de bijbehorende hoofd-halskanker specifieke module (H&N35).

De meerderheid van de patiënten ervoer gelijkblijvende en/of verbetering van hun ziekte-gerelateerde symptomen, functioneren en gezondheidstoestand. De tijd tot verslechtering van de vooraf gespecificeerde PRO-schalen (wat overeenkomt met >10 punten verslechtering zonder verdere verbetering) weerspiegelde in wezen de geschatte PFS.

In het pivotale onderzoek stopte 29,1% van de patiënten vanwege voornamelijk lichte of matige bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Odomzo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met basaalcelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De werkzaamheid en veiligheid van sonidegib is onderzocht in twee klinische studies met in totaal 62 pediatrische patiënten. Study CLDE225X2104 was een fase I/II-onderzoek naar sonidegib in pediatrische patiënten met terugkerende of refractaire medullablastoma of anderen tumoren die mogelijk afhankelijk waren van de “hedgehog-pathway” en in volwassen patiënten met terugkerend of refractair medulloblastoom. Study CLDE225C2301 was een fase II-, multicenter, open-label onderzoek zonder controlegroep naar de werkzaamheid en veiligheid van oraal toegediende sonidegib in patiënten met Hh-geactiveerde relapsed medullablastoom. De resultaten toonden een gebrek aan significante werkzaamheid ondanks de verrijkingsstrategie die was gericht op Hh-geactiveerde

medulloblastoom.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van een enkelvoudige dosis Odomzo (100 mg tot 3.000 mg) zonder voedsel bij kankerpatiënten, was de mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie (T_{max}) 2 tot 4 uur. Sonidegib gaf een dosisevenredige toename van de AUC en de C_{max} in het dosisbereik van 100 mg tot 400 mg, maar een minder dan dosisevenredige toename bij een dosis boven 400 mg. Er was geen bewijs van een verandering in eliminatie bij herhaalde toediening op basis van de populatiefarmacokinetische analyse en de geschatte accumulatie bij steady-state was 19-voudig en onafhankelijk van de dosis. Steady-state werd ongeveer 4 maanden na de start van de behandeling met sonidegib bereikt. De gemiddelde steady-state C_{dal} bij 200 mg was 830 ng/ml (bereik 200-2.400 ng/ml) bij kankerpatiënten. Vergeleken met de nuchtere toestand werden de C_{max} en de AUC bij 800 mg Odomzo respectievelijk met een factor van 7,8 en 7,4 verhoogd wanneer de dosis werd gegeven met een vetrijke maaltijd. Vergeleken met de nuchtere toestand werden de C_{max} en de AUC bij 200 mg Odomzo respectievelijk met een factor van 2,8 en 3,5 verhoogd wanneer de dosis werd gegeven met een lichte maaltijd. Vergeleken met de nuchtere toestand werden de C_{max} en de AUC bij 200 mg Odomzo respectievelijk met een factor van 1,8 en 1,6 verhoogd na het nemen van een gematigde maaltijd 2 uur voor toediening. Het nemen van een gematigde maaltijd 1 uur na toediening van Odomzo 200 mg leidde tot blootstellingen die vergelijkbaar waren met die in nuchtere toestand.

Distributie

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse van 351 patiënten die orale doses van Odomzo kregen in het dosisbereik van 100 mg tot 3000 mg, was het schijnbare steady-state verdelingsvolume (V_{ss}/F) 9170 liter. De steady-state concentratie van sonidegib in de huid was 6-maal hoger dan in het plasma.

Sonidegib was sterk gebonden aan humane plasma-eiwitten (humaan serumalbumine en alfa-1-zuur glycoproteïne) *in vitro* (>97%) en de binding was niet concentratie-afhankelijk van 1 ng/ml tot 2.500 ng/ml.

Op basis van *in vitro* gegevens is sonidegib geen substraat voor P-gp, BCRP of 'multi-resistance protein 2' (MRP2). Sonidegib is bij klinisch relevante concentraties geen remmer van de apicale effluxtransporteiwitten P-gp of MRP2, de hepatische opnametransporteiwitten OATP1B1 of OATP1B3, of renale opnametransporteiwitten van organische anionen OAT1 en OAT3, of de opnametransporteiwitten van organische kationen OCT1 of OCT2.

Biotransformatie

Sonidegib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Onveranderd sonidegib vertegenwoordigt 36% van de circulerende radioactiviteit en de belangrijkste geïdentificeerde circulerende metaboliet (45% van de toegediende dosis) in het plasma is het hydrolyseproduct van sonidegib en deze is farmacologisch inactief. Alle metabolieten worden geacht 4 tot 90-voudig minder potent te zijn dan sonidegib.

Eliminatie

Sonidegib en de metabolieten worden voornamelijk geëlimineerd via de hepatische route waarbij 93,4% van de toegediende dosis kan worden teruggevonden in de feces en 1,95% in de urine. Onveranderd sonidegib in de feces vertegenwoordigt 88,7% van de toegediende dosis en is niet meetbaar in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van sonidegib, geschat op basis van populatiefarmacokinetische modellering, was ongeveer 28 dagen.

Speciale populaties

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van sonidegib werd onderzocht bij personen met een lichte (Child-Pugh klasse A; n=8), een matige (Child-Pugh klasse B, n=8) of een ernstige (Child-Pugh klasse C; n=9) leverfunctiestoornis en bij 8 gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie. De C_{max} van sonidegib na een enkelvoudige orale dosis van 800 mg was respectievelijk 20%, 21% en 60% lager bij een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met een normale leverfunctie. De AUC_{inf} van sonidegib was respectievelijk 40%, 22% en 8% lager. De AUC_{last} was 35% lager bij een lichte leverfunctiestoornis, 14% hoger bij een matige leverfunctiestoornis en 23% lager bij een ernstige leverfunctiestoornis. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Het effect van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling van sonidegib is niet onderzocht. Aangezien sonidegib niet via de nieren wordt uitgescheiden, wordt er geen verandering in systemische blootstelling verwacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een populatiefarmacokinetische analyse toonde geen significante invloed van de nierfunctie (creatinineklaring > 27 ml/min) op de schijnbare klaring (CL/F) van sonidegib aan, wat suggereert dat aanpassing van de dosering niet noodzakelijk is bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Effect van leeftijd, lichaamsgewicht en geslacht

Populatiefarmacokinetische analyse toont aan dat er geen klinisch relevante effecten zijn van leeftijd (onderzocht bereik van 20-93 jaar, gemiddelde 61 jaar), lichaamsgewicht (onderzocht bereik 42-181 kg, gemiddelde 77 kg), geslacht of creatinineklaring (onderzocht bereik 27,3-290 ml/min, gemiddelde 92,9 ml/min) op de systemische blootstelling van sonidegib.

Effect van etniciteit

De C_{max} en de AUC_{inf} van sonidegib bij gezonde Japanse proefpersonen waren respectievelijk 1,56 en 1,68-voudig hoger dan die bij gezonde Westerse proefpersonen werden gevonden bij een enkelvoudige dosis van 200 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sonidegib werd beoordeeld bij ratten en honden.

Algemene toxicologie

De meeste bijwerkingen van sonidegib kunnen worden toegeschreven aan de farmacologische werking op ontwikkelingsroutes en de bijwerkingen bij ratten en honden waren vergelijkbaar. De meeste effecten traden op bij ongeveer de beoogde humane blootstellingen. Deze effecten omvatten sluiting van de epifysairshijven, effecten op groeiende tanden, effecten op het mannelijke en vrouwelijke voortplantingsstelsel, atrofie van haarfollikels met alopecia, gastro-intestinale toxiciteit met verlies van lichaamsgewicht en effecten op de lymfeknopen. Bij blootstellingen ver boven de klinische blootstelling was de nier een additioneel doelorgaan.

Carcinogenese en mutagenese

Er is geen carcinogeniciteitsonderzoek uitgevoerd met sonidegib, maar sonidegib was niet genotoxisch in onderzoek uitgevoerd *in vitro* en *in vivo*.

Voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit

Sonidegib bleek foetotoxisch te zijn bij konijnen, zoals blijkt uit abortus en/of volledige resorptie van foetussen. Daarnaast is sonidegib teratogeen, wat resulteert in ernstige misvormingen bij zeer lage blootstelling. De teratogene effecten bestonden uit misvormingen van wervels, distale ledematen en vingers, ernstige craniofaciale misvormingen en andere ernstige gebreken in de middellijn.

Foetotoxiciteit bij konijnen werd ook gezien bij zeer lage blootstelling van het moederdier. Bij lage blootstelling is er sprake van verminderde vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten. Bij mannelijke ratten die aan ongeveer een 2-voudige klinische dosis sonidegib werden blootgesteld, werd de mannelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Crospovidon type A
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Poloxameer 188
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Natriumlaurielsulfaat

Capsule-omhulsel

Gelatine
IJzeroxide rood (E172)
Titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Schellak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 x 1 harde capsule in PCTFE/PVC/Alu geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Elke verpakking bevat 10 of 30 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2015
Datum van laatste verlenging: 20 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Als de data voor indiening van een PSUR en de aanpassing van het RMP samenvallen, kunnen deze tegelijkertijd worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering in elke lidstaat dient de vergunninghouder het volgende overeen te komen met de nationale autoriteit:

- het nationale gedeelte van de DHPC;
- de methodologie voor het verzamelen van informatie over het gebruik van Odomzo en de compliance met het farmacovigilantieprogramma ten aanzien van zwangerschap en de effectiviteit daarvan;

- de opmaak en inhoud van het materiaal voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiëntenmateriaal.

De vergunninghouder moet bij de lancering van het geneesmiddel een Direct Healthcare Professional Communication versturen, die het volgende dient te bevatten:

- een kerntekst zoals vastgesteld door het CHMP;
- specifieke nationale vereisten zoals overeengekomen met de nationale autoriteit met betrekking tot:
 - distributie van het geneesmiddel;
 - maatregelen die garanderen dat alle aangewezen acties zijn uitgevoerd voordat Odomzo kan worden voorgeschreven en verstrekt.

De vergunninghouder moet er continu voor zorgen dat de artsen die Odomzo zullen gaan voorschrijven worden voorzien van het volgende:

- samenvatting van de productkenmerken;
- voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg;
- de herinneringskaart voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg;
- voorlichtingsmateriaal voor patiënten;
- de herinneringskaart voor patiënten.

Het voorlichtingsmateriaal van Odomzo voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- korte achtergrond van Odomzo, de goedgekeurde indicatie en dosering;
- de verplichting om patiënten te informeren over het teratogene risico dat geassocieerd is met Odomzo en de noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen;
- beschrijving van het zwangerschapspreventieprogramma en de groepering van patiënten op basis van geslacht en het vermogen om kinderen te kunnen krijgen;
- informatie over de aanbevolen vormen van anticonceptie voor zowel vrouwen als mannen;
- de plichten van beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg met betrekking tot het voorschrijven van Odomzo;
- veiligheidsadvies voor vrouwen die zwanger kunnen worden;
- veiligheidsadvies voor mannen;
- vereisten in geval van zwangerschap;
- informeren van patiënten dat zij geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 20 maanden na de laatste dosis Odomzo;
- checklist voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg om ervoor te zorgen dat patiënten de toepasselijke professionele hulpverlening krijgen;
- de noodzaak om ervoor te zorgen dat alle patiënten het Odomzo formulier ter verificatie van professionele hulpverlening, dat onderdeel is van het voorlichtingsmateriaal voor de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, volledig invullen en ondertekenen;
- het melden van bijwerkingen.

Het voorlichtingsmateriaal van Odomzo voor patiënten moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- informatie voor patiënten over het teratogene risico dat geassocieerd is met Odomzo en de noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen;
- de noodzaak van adequate anticonceptie en omschrijving van adequate anticonceptie;
- nationale of andere toepasselijke specifieke regelingen voor de afgifte van een recept voor Odomzo;
- dat Odomzo niet aan een ander persoon mag worden gegeven en daarnaast informatie over het verwijderen van ongebruikte geneesmiddelen en de noodzaak om capsules Odomzo uit het zicht en bereik van kinderen te houden;
- dat patiënten geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 20 maanden na de laatste dosis Odomzo;
- dat patiënten geen borstvoeding mogen geven tijdens en ten minste gedurende 20 maanden na de laatste dosis Odomzo;

- dat de patiënt alle bijwerkingen moet doorgeven aan de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg;
- informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden;
- informatie voor mannen.

De herinneringskaart voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden;
- informatie voor mannen;
- de noodzaak om patiënten te instrueren om bij het vermoeden van zwangerschap bij een vrouwelijke patiënt of bij een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt dit onmiddellijk te melden bij de behandelend arts;
- patiënten erop wijzen om aan het eind van de behandeling ongebruikte capsules terug te brengen (vernietiging zal afhangen van lokale voorschriften);
- patiënten erop wijzen dat ze geen bloed mogen doneren gedurende de behandeling en ten minste 20 maanden na de laatste dosis.

De herinneringskaart voor patiënten moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- informatie voor patiënten over het teratogene risico dat geassocieerd is met Odomzo en de noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen;
- men mag geen bloed doneren gedurende de behandeling en ten minste 20 maanden na de laatste dosis;
- informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden;
- informatie voor mannen;
- men moet aan het eind van de behandeling ongebruikte capsules terugbrengen (vernietiging zal afhangen van lokale voorschriften);
- telefoonnummers voor noodgevallen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odomzo 200 mg harde capsules
sonidegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 mg sonidegib (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules

10 x 1 harde capsule
30 x 1 harde capsule

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
De capsule niet fijnmaken, openen of erop kauwen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Risico op ernstige geboortefwijkingen.
Niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft.
U moet het Odomzo zwangerschapspreventieprogramma volgen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte geneesmiddelen dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1030/001	10 harde capsules
EU/1/15/1030/002	30 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Odomzo 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Odomzo 200 mg capsules
sonidegib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Odomzo 200 mg harde capsules sonidegib

Odomzo kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken. Het kan leiden tot de dood van een baby voorafgaand aan de geboorte of vlak na de geboorte. U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. U moet de instructies voor anticonceptie volgen die in deze bijsluiter staan.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Odomzo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Odomzo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Odomzo?

Odomzo bevat de werkzame stof sonidegib. Het is een geneesmiddel tegen kanker.

Waarvoor wordt Odomzo gebruikt?

Odomzo wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een type huidkanker dat basaalcelcarcinoom wordt genoemd. Het wordt gebruikt wanneer de kanker zich lokaal heeft verspreid en niet behandeld kan worden met chirurgie of bestraling.

Hoe werkt Odomzo?

De normale groei van cellen wordt gecontroleerd door verschillende chemische signalen. Bij patiënten met basaalcelcarcinoom treden er veranderingen op bij genen die een proces genaamd de “hedgehog-pathway” controleren. Dit schakelt signalen in die zorgen voor een ongecontroleerde groei van de kankercellen. Odomzo werkt door het blokkeren van dit proces, waardoor de groei van kankercellen en de vorming van nieuwe kankercellen stopt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Lees de specifieke instructies die u heeft gekregen van uw arts, met name over de effecten van Odomzo op geboren baby's.

Lees de brochure en de herinneringskaart voor patiënten die u van uw arts hebt gekregen zorgvuldig door en volg de instructies die hierin staan.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of denkt dat u misschien zwanger bent. De reden is dat Odomzo schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby of de dood van uw ongeboren baby kan veroorzaken (zie paragraaf “Zwangerschap”).
- U geeft borstvoeding. Het is namelijk onbekend of Odomzo in de moedermelk terecht kan komen en schadelijk kan zijn voor uw baby (zie paragraaf “Borstvoeding”).
- Als u zwanger kunt worden maar niet in staat of bereid bent om de noodzakelijke maatregelen ter voorkoming van een zwangerschap te volgen die worden vermeld in het Odomzo zwangerschapspreventieprogramma.

Gebruik geen Odomzo als een van bovenstaande punten voor u geldt. Overleg bij twijfel met uw arts of apotheker voordat u Odomzo gebruikt.

Meer informatie over de bovenstaande onderwerpen kan gevonden worden in de paragrafen “Zwangerschap”, “Borstvoeding”, “Vruchtbaarheid” en “Anticonceptie voor vrouwen en mannen”.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Odomzo kan spierproblemen veroorzaken. Vertel uw arts voordat u Odomzo gaat gebruiken of u in het verleden spierkrampen of spierzwakte heeft gehad en of u andere geneesmiddelen gebruikt. Sommige geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen die gebruikt worden om een hoog cholesterolgehalte te behandelen) zouden de kans op spierproblemen kunnen verhogen. Vertel het uw arts of apotheker **onmiddellijk** als uw spieren pijn doen of als u onverklaarbare spierkrampen of spierzwakte ervaart tijdens de behandeling met Odomzo. Uw arts kan uw dosering aanpassen of uw behandeling tijdelijk of geheel stopzetten.
- U mag geen bloed doneren tijdens de behandeling met Odomzo en gedurende 20 maanden na het stoppen van uw behandeling.
- Als u een man bent, mag u geen sperma doneren op enig moment tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis.
- Uw arts zal regelmatig uw huid controleren op een ander type huidkanker dat plaveiselcelcarcinoom (PCC) wordt genoemd. Het is niet bekend of PCC gerelateerd kan zijn aan de behandeling met Odomzo. Meestal ontstaat dit type kanker op door de zon beschadigde huid, verspreidt het zich niet en kan het worden genezen. Neem contact op met uw arts als u veranderingen van uw huid ziet.
- Geef dit geneesmiddel nooit door aan anderen. U moet ongebruikte capsules aan het eind van uw behandeling terugbrengen. Vraag uw arts of apotheker waar u de capsules kunt inleveren.

Bloedonderzoeken tijdens de behandeling met Odomzo

Uw arts zal bloedonderzoeken uitvoeren voordat u met de behandeling begint en mogelijk ook tijdens de behandeling. Met deze onderzoeken wordt de gezondheid van uw spieren gecontroleerd door meting van het gehalte van een enzym in uw bloed dat creatinekinase genoemd wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Odomzo dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Bij studies met dit geneesmiddel werden problemen met groeiende tanden en botten waargenomen. Odomzo kan er bij kinderen en jongeren toe leiden dat botten niet meer groeien. Dit kan ook gebeuren na het stopzetten van de behandeling.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Odomzo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen. Dit is omdat Odomzo invloed kan hebben op de werking van sommige geneesmiddelen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op hoe Odomzo werkt of kunnen de kans op bijwerkingen vergroten.

Vertel het uw arts of apotheker vooral als u een van het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen zoals statines en fibraten, gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterol- en bloedvetgehalte
- vitamine B3, ook bekend als niacine
- geneesmiddelen zoals methotrexaat, mitoxantron, irinotecan of topotecan, gebruikt voor de behandeling van bepaalde types kanker of andere ziekten zoals ernstige gewrichtsproblemen (reumatoïde artritis) en psoriasis
- geneesmiddelen zoals telitromycine, rifampicine of rifabutine, gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- geneesmiddelen zoals ketoconazol (behalve in shampoo en crèmes), itraconazol, posaconazol of voriconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- geneesmiddelen zoals chloroquine en hydroxychloroquine, gebruikt voor de behandeling van parasitaire infecties en ook andere ziekten zoals reumatoïde artritis of lupus erythematoses
- geneesmiddelen zoals ritonavir, saquinavir of zidovudine, gebruikt voor de behandeling van AIDS of HIV-infectie
- geneesmiddelen zoals carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital, gebruikt voor de behandeling van acute epileptische aanvallen
- een geneesmiddel genaamd nefazodon, gebruikt voor de behandeling van depressie
- een geneesmiddel genaamd penicillamine, gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis
- een kruidengeneesmiddel genaamd sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*), gebruikt voor de behandeling van depressie.

Als een van de bovenstaande situaties voor u geldt of u weet het niet zeker, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Odomzo gebruikt.

Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt of moeten worden vermeden tijdens uw behandeling met Odomzo. Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt, kan uw arts u mogelijk een alternatief geneesmiddel voorschrijven.

Tijdens uw behandeling met Odomzo moet u het uw arts of apotheker vertellen als u een ander geneesmiddel krijgt voorgeschreven dat u eerder nog niet gebruikte.

Zwangerschap

Gebruik geen Odomzo als u zwanger bent, denkt dat u misschien zwanger bent of van plan bent zwanger te worden tijdens de behandeling of gedurende 20 maanden nadat uw behandeling is gestopt. U moet stoppen met het gebruik van Odomzo en onmiddellijk met uw arts overleggen als u zwanger raakt of vermoedt dat u zwanger bent. Odomzo kan leiden tot ernstige geboorteafwijkingen bij uw baby of leiden tot de dood van uw ongeboren baby. Specifieke instructies (het Odomzo zwangerschapspreventieprogramma) die u van uw arts heeft gekregen bevatten informatie met name over de effecten van Odomzo op ongeboren baby's.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling of gedurende 20 maanden nadat uw behandeling is gestopt. Het is niet bekend of Odomzo in uw moedermelk terecht kan komen en schadelijk kan zijn voor uw baby.

Vruchtbaarheid

Odomzo zou zowel bij mannen als bij vrouwen de vruchtbaarheid kunnen beïnvloeden. Overleg met uw arts als u in de toekomst kinderen wilt krijgen.

Anticonceptie voor vrouwen en mannen

Vrouwen

Overleg voordat u met de behandeling met Odomzo begint met uw arts of u mogelijk zwanger kunt worden, ook als uw menstruatie is gestopt (menopauze). Het is belangrijk dat u aan uw arts vraagt of het risico bestaat dat u zwanger kunt worden.

Als u zwanger kunt worden:

- moet u voorzorgsmaatregelen nemen zodat u niet zwanger wordt tijdens het gebruik van Odomzo;
- moet u gebruikmaken van 2 anticonceptiemethoden, een zeer betrouwbare methode en een barrièremethode (zie onderstaande voorbeelden), terwijl u Odomzo gebruikt;
- moet u doorgaan met het gebruik van deze anticonceptie gedurende 20 maanden nadat u gestopt bent met het gebruik van Odomzo omdat sporen van het geneesmiddel gedurende lange tijd in het lichaam blijven.

Uw arts zal met u bespreken wat de beste anticonceptiemethode voor u is.

U moet één zeer betrouwbare methode gebruiken, zoals:

- een in de baarmoeder geplaatst medisch hulpmiddel ('het spiraaltje' of IUD)
- chirurgische sterilisatie.

U moet ook gebruikmaken van één barrièremethode, zoals:

- een condoom (met zaaddodend middel als dit beschikbaar is)
- een pessarium (met zaaddodend middel als dit beschikbaar is).

Uw arts zal u op zwangerschap testen:

- ten minste 7 dagen voordat de behandeling start – om te controleren of u niet al zwanger bent
- elke maand gedurende de behandeling.

Tijdens de behandeling en gedurende 20 maanden nadat uw behandeling gestopt is, moet u het uw arts onmiddellijk vertellen als:

- u denkt dat uw anticonceptie om welke reden dan ook niet heeft gewerkt;
- uw menstruatie stopt;
- u stopt met het gebruik van anticonceptie;
- u van anticonceptiemethode moet veranderen.

Mannen

Gebruik tijdens de behandeling met Odomzo altijd een condoom (met zaaddodend middel als dit beschikbaar is) wanneer u seks heeft met een vrouwelijke partner, ook als u een vasectomie heeft ondergaan. Blijf dit doen gedurende 6 maanden nadat uw behandeling gestopt is.

Vertel het uw arts onmiddellijk als uw partner zwanger raakt terwijl u Odomzo gebruikt en gedurende 6 maanden na het stoppen met de behandeling.

U mag geen sperma doneren tijdens uw behandeling en gedurende 6 maanden nadat de behandeling is gestopt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Odomzo van invloed is op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te bedienen. Overleg bij twijfel met uw arts.

Odomzo bevat lactose

Odomzo bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik van dit geneesmiddel

De aanbevolen dosering is 200 mg (1 capsule) per dag.

- Eet niet gedurende 2 uur voordat u Odomzo gaat innemen en gedurende 1 uur na inname.
- Neem uw capsule elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in. Dit helpt u te onthouden wanneer u uw geneesmiddel inneemt.
- Slik de capsule heel door. De capsule niet openen, fijnmaken of erop kauwen. Contact met de inhoud van de capsules moet worden vermeden, omdat dit schadelijk kan zijn.

Verander uw dosering niet zonder overleg met uw arts. Neem niet meer dan de door uw arts voorgeschreven aanbevolen dosering. Als u braakt na het doorslikken van de capsule, neem dan niet meer capsules tot uw volgende geplande dosis.

Hoelang moet u Odomzo innemen?

Blijf Odomzo innemen zo lang als uw arts dat aangeeft. Als u vragen heeft over hoelang u Odomzo moet innemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Odomzo ingenomen heeft dan u zou moeten of als per ongeluk iemand anders uw geneesmiddel ingenomen heeft, spreek dan onmiddellijk met uw arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem het geneesmiddel, de verpakking en de bijsluiters mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis van Odomzo bent vergeten in te nemen, neem deze dan zo gauw als u eraan denkt. Als er meer dan zes uur zijn verstreken sinds de vorige dosis had moeten worden ingenomen, sla dan de vergeten dosis over en neem de volgende dosis op het geplande tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder dit eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Odomzo kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken. U mag niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt (zie “Zwangerschap”, “Borstvoeding”, “Vruchtbaarheid” en “Anticonceptie voor vrouwen en mannen” in rubriek 2 voor meer informatie).

Stop met het gebruik van Odomzo en vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van de volgende bijwerkingen krijgt, omdat dit verschijnselen kunnen zijn van een allergische reactie:

- moeite met ademen of slikken
- opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong of de keel
- ernstige jeuk van de huid, met een rode huiduitslag of bultjes.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Vertel het uw arts of apotheker onmiddellijk als u last krijgt van:

- ernstige spierkrampen, spierpijn of spierzwakte. Dit kunnen verschijnselen zijn van een probleem dat rhabdomyolyse wordt genoemd, wat betrekking heeft op de afbraak van spierweefsel.
- donkere urine, minder plassen of niet plassen. Dit kunnen verschijnselen zijn van de afbraak van spiervezels, wat schadelijk is voor uw nieren.

Andere mogelijke bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker als een van deze bijwerkingen ernstig wordt.

Zeer vaak: kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen

- spierkrampen, spierpijn, pijn in de botten, bindweefselbanden en pezen
- uitblijvende menstruatie
- diarree of brandend maagzuur
- verminderde eetlust
- hoofdpijn
- een verandering in de smaak of vreemde smaak in de mond
- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- jeuk
- haarverlies
- vermoeidheid
- pijn
- gewichtsafname

Vaak: kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen

- maagklachten of spijsverteringsklachten
- verstopping
- huiduitslag
- abnormale haargroei
- dorst, verminderde hoeveelheid urine, gewichtsverlies, droge rode huid, prikkelbaarheid (mogelijke verschijnselen van een laag gehalte aan vloeistoffen in het lichaam, bekend als uitdroging)

Gedurende de behandeling met Odomzo, kunt u ook enkele **afwijkende resultaten van bloedonderzoeken** hebben, die uw arts informatie kunnen geven over het functioneren van sommige delen van uw lichaam, bijvoorbeeld:

- verhoogd gehalte van de volgende enzymen: creatinekinase (werking van de spieren), lipase en/of amylase (werking van de alvleesklier), alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) (werking van de lever)
- verhoogd gehalte van creatinine (werking van de nieren)
- verhoogd gehalte van suiker in het bloed (bekend als hyperglykemie)
- verlaagd gehalte van hemoglobine (nodig om zuurstof in het bloed te transporteren)
- verlaagd aantal witte bloedcellen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sonidegib (als fosfaat). Elke capsule bevat 200 mg sonidegib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
- Capsule-inhoud: crospovidon type A, lactosemonohydraat (zie rubriek 2, ‘Odomzo bevat lactose’), magnesiumstearaat, poloxameer 188, silica, colloïdaal watervrij, natriumlauriëlsulfaat.
- Capsule-omhulsel: gelatine, ijzeroxide rood (E172), titaniumdioxide (E171).
- Drukinkt: ijzeroxide zwart (E172), propyleenglycol (E1520), schellak.

Hoe ziet Odomzo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Odomzo 200 mg capsules zijn roze en ondoorzichtig. Ze zijn bedrukt met “SONIDEGIB 200MG” en “NVR”.

Odomzo wordt geleverd in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 x 1 capsule. Het is beschikbaar in verpakkingen van 10 en 30 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 848 8688

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Als onderdeel van het Odomzo zwangerschapspreventieprogramma krijgen alle patiënten een:

- Brochure voor patiënten
- Herinneringskaart voor patiënten

Raadpleeg deze documenten voor meer informatie.