

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Odomzo 200 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg sonidegibu (w postaci fosforanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 38,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Nieprzeźroczysta, różowa kapsułka twarda zawierająca biały lub prawie biały proszek z granulkami, opatrzona napisem „NVR” wykonanym czarnym tuszem na nakładce kapsułki i napisem „SONIDEGIB 200MG” wykonanym czarnym tuszem na trzonie kapsułki.

Wielkość kapsułki to „Rozmiar #00” (wymiary: 23,3 x 8,53 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Odomzo jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnomórkowym (BCC), którzy nie kwalifikują się do leczniczej operacji chirurgicznej lub radioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Odomzo powinien być przepisywany wyłącznie przez lub pod nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w leczeniu zatwierdzonego wskazania do stosowania produktu leczniczego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 200 mg sonidegibu doustnie.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do chwili wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Modyfikacje dawkowania w przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) i objawów działań niepożądanych dotyczących mięśni

Zwiększenie aktywności CK i wystąpienie objawów działań niepożądanych dotyczących mięśni mogą powodować konieczność czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu leczniczego Odomzo.

W Tabeli 1 podsumowano zalecenia dotyczące przerywania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu leczniczego Odomzo w przypadku objawów zwiększenia aktywności CK i działań niepożądanych dotyczących mięśni (takich jak bóle mięśni, miopatia i (lub) skurcz mięśni).

Tabela 1 Zalecane modyfikacje dawkowania i postępowanie w przypadku objawów zwiększenia aktywności CK i objawów działań niepożądanych dotyczących mięśni

Nasilenie zwiększenia aktywności CK	Modyfikacje dawki* i zalecenia dotyczące postępowania
<p>Stopień 1 [zwiększenie aktywności CK >GGN – 2,5 x GGN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuować leczenie tą sama dawką i kontrolować aktywność CK raz na tydzień aż do powrotu do wartości początkowych, a następnie raz na miesiąc. Monitorować objawy mięśniowe w celu wykrycia zmian aż do powrotu do stanu początkowego. • Regularnie sprawdzać czynność nerek (kreatynina w surowicy) i zapewnić właściwe nawodnienie pacjenta.
<p>Stopień 2 bez zaburzeń czynności nerek (Cr w surowicy ≤ GGN) [zwiększenie aktywności CK >2,5 x GGN - 5 x GGN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie i monitorować aktywność CK raz na tydzień aż do powrotu do wartości początkowych. • Monitorować objawy mięśniowe w celu wykrycia zmian aż do powrotu do stanu początkowego. Po powrocie do stanu początkowego wznowić leczenie dawką tej samej wysokości, a następnie raz na miesiąc oznaczać wartości CK. • Regularnie sprawdzać czynność nerek (kreatynina w surowicy) i zapewnić właściwe nawodnienie pacjenta. • Jeśli objawy nawrócą, przerwać leczenie aż do powrotu do stanu początkowego. Wznowić podawanie sonidegibu w dawce 200 mg co drugi dzień i przestrzegać tych samych zaleceń monitorowania. Jeśli objawy utrzymują się pomimo podawania leku co drugi dzień, rozważyć zakończenie leczenia.
<p>Stopień 3 lub 4 bez zaburzeń czynności nerek (Cr w surowicy ≤ GGN) [Stopień 3 (zwiększenie aktywności CK >5 x GGN - 10 x GGN)] [Stopień 4 (zwiększenie aktywności CK >10 x GGN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać leczenie i raz na tydzień kontrolować aktywność CK aż do powrotu do stanu początkowego. Monitorować objawy mięśniowe w celu wykrycia zmian aż do powrotu do stanu początkowego. • Regularnie sprawdzać czynność nerek (kreatynina w surowicy) i zapewnić właściwe nawodnienie pacjenta. • Jeśli czynność nerek nie jest zaburzona, a aktywność CK powróci do stanu początkowego, rozważyć wznowienie leczenia w dawce 200 mg co drugi dzień. Aktywność CK należy oznaczać raz na tydzień przez 2 miesiące od wznowienia leczenia sonidegibem, a następnie raz na miesiąc.

<p>Stopień 2, 3 lub 4 z zaburzeniami czynności nerek (Cr w surowicy > GGN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli czynność nerek jest zaburzona, przerwać leczenie i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz dokonać oceny innych, wtórnych przyczyn zaburzeń czynności nerek. • Monitorować aktywność CK i stężenie kreatyniny w surowicy raz na tydzień aż do powrotu do stanu początkowego. Monitorować objawy mięśniowe w celu wykrycia zmian aż do powrotu do stanu początkowego. • Jeśli aktywność CK i stężenie kreatyniny w surowicy powrócą do wartości początkowych, rozważyć wznowienie leczenia w dawce 200 mg co drugi dzień i oznaczać aktywność CK raz na tydzień przez 2 miesiące, a następnie co miesiąc; w przeciwnym razie leczenie należy przerwać na stałe.
---	--

* Powyższe zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania oparte są na Wspólnych Kryteriach Terminologii Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) wersja 4.03, opracowanych przez Amerykański Narodowy Instytut Onkologii (National Cancer Institute, USA). CTCAE to ujednolicona klasyfikacja działań niepożądanych, stosowana w ocenie produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia nowotworów złośliwych.

Cr: kreatynina; GGN: górna granica normy

Inne modyfikacje dawkowania

Postępowanie w przypadku ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania leku (z późniejszym zmniejszeniem dawki lub bez) lub zakończenia leczenia.

Jeśli konieczne jest przerwanie podawania leku, należy rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Odomzo w tej samej dawce po tym, jak nasilenie działania niepożądanego zmniejszy się do stopnia ≤ 1 .

Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, wówczas dawkę należy zmniejszyć do 200 mg podawanych co drugi dzień. Jeśli to samo działanie niepożądane wystąpi po zmianie na schemat dawkowania co drugi dzień i nie będzie poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Odomzo.

Ze względu na długi okres półtrwania sonidegibu należy spodziewać się, że pełne skutki przerwania leczenia lub dostosowania dawki sonidegibu w odniesieniu do poszczególnych objawów działań niepożądanych wystąpią na ogół po kilku tygodniach (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

W badaniach klinicznych leczenie produktem leczniczym Odomzo kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W zależności od indywidualnej tolerancji dozwolone było przerwanie leczenia na czas do 3 tygodni.

Należy regularnie oceniać korzyści z nieprzerwanego leczenia, ponieważ optymalny czas trwania leczenia jest różny dla każdego pacjenta.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono odrębnego badania poświęconego farmakokinetyce sonidegibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne dane wskazują, że sonidegib jest wydalany przez nerki w

znikomym stopniu. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego wpływu na pozorny klirens (CL/F) sonidegibu, sugerując brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie wynika konieczność dostosowania dawki leku u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Odomzo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z rakiem podstawonokomórkowym. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Odomzo jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości. Nie wolno ich żuć, ani rozkruszać. Kapsułek nie wolno otwierać z uwagi na ryzyko działań teratogennych (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Odomzo należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku i co najmniej jedną godzinę przed kolejnym posiłkiem, aby zapobiec zwiększonemu ryzyku wystąpienia objawów działań niepożądanych ze względu na większą ekspozycję na sonidegib, gdy przyjmowany jest z posiłkiem (patrz punkt 5.2). W przypadku wystąpienia wymiotów w trakcie kuracji, nie należy podawać dawki po raz drugi, ale odczekać do wyznaczonego czasu podania kolejnej dawki.

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę leku, powinien to zrobić natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba, że od wyznaczonej pory przyjęcia dawki minęło ponad sześć godzin; w takim przypadku należy odczekać i przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.4 i 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące się do zaleceń Programu Zapobiegania Cięży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy działań niepożądanych dotyczące mięśni

W głównym badaniu II fazy obserwowano skurcze mięśni, bóle mięśni, miopatię i przypadki zwiększonej aktywności CK. U większości pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg na dobę, u których obserwowano zwiększenie aktywności CK stopnia 2. lub wyższego, zwiększenie aktywności CK poprzedziło wystąpienie objawów mięśniowych. U większości pacjentów objawy ze strony mięśni i zwiększenie aktywności CK ustąpiły w wyniku odpowiedniego postępowania.

Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym Odomzo należy poinformować o ryzyku wystąpienia objawów działań niepożądanych dotyczących mięśni, w tym

możliwego rozpadu mięśni prądkowanych. Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania wszelkich niewytłumaczalnych bólów, tkliwości dotykowej lub osłabienia mięśni podczas leczenia produktem leczniczym Odomzo lub jeśli objawy te będą utrzymywać się po zaprzestaniu leczenia.

Aktywność CK należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w zależności od wskazań klinicznych, np. po zgłoszeniu objawów dotyczących mięśni. Jeśli zostanie stwierdzone klinicznie istotne zwiększenie aktywności CK, należy dokonać oceny czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Należy przestrzegać wytycznych dotyczących modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). W przypadku zwiększenia aktywności CK dużego stopnia należy rozważyć postępowanie polegające na leczeniu wspomagającym, w tym odpowiednim nawodnieniu, zgodnie z miejscowymi standardami praktyki medycznej i wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Pacjentów należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów mięśniowych, jeśli produkt leczniczy Odomzo jest stosowany w skojarzeniu z pewnymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać potencjalne ryzyko wystąpienia toksycznych działań na mięśnie (np. inhibitorami CYP3A4, chlorochiną, hydroksychlorochiną, pochodnymi kwasu fibrynowego, penicylamina, zydowudyną, niacyną oraz inhibitorami reduktazy HMG-CoA) (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (takimi jak np. miopatie zapalne, dystrofia mięśniowa, stwardnienie zanikowe boczne, rdzeniowy zanik mięśni) wymagają ścisłego monitorowania ze względu na zwiększone ryzyko toksycznego działania na mięśnie.

Śmierć zarodka lub płodu lub ciężkie wady wrodzone

Produkt leczniczy Odomzo może powodować śmierć zarodka lub płodu lub ciężkie wady wrodzone po podaniu leku kobietom w ciąży. Biorąc pod uwagę mechanizm działania leku, badania na zwierzętach wykazały, że sonidegib ma działanie teratogenne i toksyczne dla płodu. Kobiety przyjmujące produkt leczniczy Odomzo nie mogą być w ciąży, ani zająć w ciążę podczas leczenia i przez 20 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Kryteria określające kobiety w wieku rozrodczym

Według definicji przyjętej w Programie Zapobiegania Ciąży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo, kobieta w wieku rozrodczym to dojrzała płciowo kobieta, która

- miesiączkowała w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 12 kolejnych miesięcy,
- nie przeszła histerektomii ani obustronnego usunięcia jajników lub nie występuje u niej medycznie potwierdzone trwale przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników,
- nie występuje u niej genotyp XY, zespół Turnera lub agenezja macicy,
- występuje u niej brak miesiączki po leczeniu onkologicznym, w tym po leczeniu produktem leczniczym Odomzo.

Poradnictwo

Dla kobiet w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Odomzo jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących się do zaleceń Programu Zapobiegania Ciąży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo.

Kobieta w wieku rozrodczym musi mieć świadomość, że:

- Produkt leczniczy Odomzo stanowi ryzyko teratogenne dla nienarodzonego dziecka.
- Nie wolno jej przyjmować produktu leczniczego Odomzo, jeśli jest w ciąży lub planuje zająć w ciążę.
- Musi mieć ujemny wynik testu ciążowego przeprowadzonego przez osobę wykonującą zawód medyczny w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Odomzo.
- Musi mieć ujemne wyniki testów ciążowych wykonywanych co miesiąc podczas leczenia, nawet, jeśli przestała miesiączkować.

- Nie wolno jej zająć w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez 20 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.
- Musi być w stanie stosować skuteczne metody antykoncepcji.
- Musi stosować 2 metody zalecanej antykoncepcji (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6) podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo, chyba, że zobowiąże się do niepodejmowania stosunków płciowych (wstrzeźliwości).
- Musi poinformować swojego lekarza, jeśli podczas leczenia lub w ciągu 20 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku wystąpi którakolwiek z poniższych sytuacji:
 - pacjentka zajdzie w ciążę lub z jakiegokolwiek przyczyny będzie uważała, że może być w ciąży,
 - u pacjentki minie termin spodziewanej miesiączki,
 - pacjentka przestanie stosować antykoncepcję, chyba, że zobowiąże się do niepodejmowania aktywności seksualnej (wstrzeźliwości seksualnej),
 - pacjentka będzie wymagała zmiany stosowanej antykoncepcji.
- Nie wolno karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Odomzo i przez 20 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki.

Dla mężczyzn

Sonidegib może przenikać do nasienia. Aby uniknąć ewentualnej ekspozycji płodu na lek podczas ciąży, mężczyzna musi mieć świadomość, że:

- Produkt leczniczy Odomzo stanowi ryzyko teratogenne dla nienarodzonego dziecka podczas stosunku płciowego bez zabezpieczenia z kobietą w ciąży.
- Musi zawsze stosować zalecane metody antykoncepcji (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6).
- Musi poinformować swojego lekarza, jeśli jego partnerka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania przez niego produktu leczniczego Odomzo lub w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia przez niego ostatniej dawki leku.

Dla fachowego personelu medycznego

Osoby z fachowego personelu medycznego muszą zapoznać pacjentów ze wszystkimi warunkami Programu Zapobiegania Ciąży w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Odomzo i upewnić się, że są one zrozumiałe i akceptowane przez pacjentów.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez 20 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie zalecane metody antykoncepcji, w tym jedną metodę o dużej skuteczności i metodę barierową (patrz punkt 4.6).

Mężczyźni

Mężczyźni, nawet ci, u których wykonano wazektomię, podczas stosunków płciowych z partnerką muszą zawsze używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępna) w trakcie leczenia produktem leczniczym Odomzo i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6 i 5.3).

Testy ciążowe

W ciągu 7 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Odomzo należy ustalić, czy pacjentka w wieku rozrodczym jest w ciąży, a następnie powtarzać test ciążowy, który musi być wykonywany przez osobę z fachowego personelu medycznego raz na miesiąc w trakcie trwania leczenia. Minimalna czułość testu ciążowego powinna wynosić 25 mIU/ml, w zależności od miejscowej dostępności testu. W przypadku stwierdzenia ciąży nie wolno rozpoczynać leczenia. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, podawanie produktu leczniczego Odomzo należy natychmiast przerwać (patrz punkt 5.3). Pacjentki, u których podczas leczenia produktem leczniczym Odomzo wystąpi brak miesiączki powinny w czasie trwania leczenia nadal wykonywać comiesięczne testy ciążowe.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku kobietom w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Odomzo może być po raz pierwszy przepisany i wydany pacjentce w ciągu 7 dni od wykonania testu ciążowego potwierdzającego brak ciąży. Produkt leczniczy Odomzo należy przepisywać w ilości ograniczonej do 30 dni leczenia, a kontynuacja leczenia musi wymagać wydania nowej recepty.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc lekarzom i pacjentom uniknąć narażenia zarodków i płodów na kontakt z produktem leczniczym Odomzo, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne (Program Zapobiegania Ciąży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo) kładące nacisk na potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego.

Krwiodawstwo

Należy pouczyć pacjentów, że nie mogą oni być dawcami krwi podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez co najmniej 20 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Dawstwo nasienia

Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Przedwczesne połączenie nasad kości

Zgłaszano przedwczesne połączenie nasad kości u dzieci i młodzieży narażonych na inhibitory szlaku *Hedgehog (Hh)*. W niektórych przypadkach połączenie postępowało po odstawieniu leku (patrz punkt 4.8).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyną, karbamazepiną lub fenytoiną), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka zmniejszenia stężenia sonidegibu w osoczu i obniżenia jego skuteczności (patrz także punkt 4.5).

Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC)

Pacjenci z zaawansowanym BCC podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia cuSCC. Przypadki cuSCC były zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym BCC leczonych produktem leczniczym Odomzo. Nie ustalono, czy występowanie cuSCC ma związek z leczeniem produktem leczniczym Odomzo. Dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Odomzo należy rutynowo monitorować wszystkich pacjentów, a cuSCC należy leczyć zgodnie ze standardami postępowania.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy pouczyć pacjentów, by nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innym osobom. Wszystkie kapsułki niewykorzystane pod koniec leczenia powinny być przez pacjenta natychmiast usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami (np. zwrócone do apteki lub przekazane lekarzowi prowadzącemu).

Substancje pomocnicze

Kapsułki Odomzo zawierają laktozę jednowodną. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Sonidegib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4, a jednoczesne podawanie silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 może istotnie zwiększać lub zmniejszać stężenie sonidegibu.

Leki mogące zwiększać stężenie sonidegibu w osoczu

U osób zdrowych jednoczesne podanie pojedynczej dawki 800 mg sonidegibu z ketokonazolem (200 mg dwa razy na dobę przez 14 dni), silnym inhibitorem CYP3A, spowodowało 2,25-krotne i 1,49-krotne zwiększenie odpowiednio AUC i C_{max} sonidegibu w porównaniu z sonidegibem podawanym w monoterapii. Na podstawie symulacji można stwierdzić, że jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 przez dłuższy czas (np. dłużej niż przez 14 dni) spowoduje większą krotność zmiany w ekspozycji na sonidegib. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A, dawkę sonidegibu należy zmniejszyć do 200 mg podawanych co drugi dzień. Silne inhibitory CYP3A obejmują, ale nie ograniczają się wyłącznie do: rytonawiru, sakwinawiru, telitromycyny, ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu, posakonazolu i nefazodonu. Pacjenci powinni być starannie monitorowani w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych, jeśli jeden z tych leków jest stosowany jednocześnie z sonidegibem.

Leki mogące zmniejszać stężenie sonidegibu w osoczu

U osób zdrowych jednoczesne podanie pojedynczej dawki sonidegibu w wysokości 800 mg i ryfampicyny (w dawce 600 mg raz na dobę przez 14 dni), silnego induktora CYP3A, spowodowało 72% i 54% zmniejszenie odpowiednio AUC i C_{max} sonidegibu, w porównaniu z sytuacją, gdy sonidegib był podawany w monoterapii. Jednoczesne podawanie sonidegibu z silnymi induktorami CYP3A zmniejsza stężenie sonidegibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A; dotyczy to, ale nie ogranicza się wyłącznie do karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfabutyliny, ryfampicyny i dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Jeśli konieczne jest zastosowanie silnego induktora CYP3A4 jednocześnie z sonidegibem, należy rozważyć zwiększenie dobowej dawki sonidegibu do 400-800 mg. Na podstawie danych farmakokinetycznych przewiduje się, że po podaniu tej dawki wielkość AUC zostanie skorygowana do zakresu obserwowanego po podaniu leku bez jednoczesnego podania induktorów, gdy jednoczesne leczenie induktorem nie przekracza 14 dni. Jednoczesne leczenie induktorem przez dłuższy czas nie jest zalecane, ponieważ spowoduje zmniejszenie ekspozycji na sonidegib i może negatywnie wpłynąć na jego skuteczność. Po odstawieniu silnego induktora należy powrócić do podawania sonidegibu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.

Wyniki badania klinicznego wykazały zmianę w ekspozycji na sonidegib (32% i 38% zmniejszenie AUC i C_{max}) po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Odomzo 200 mg z ezomeprazolem (inhibitorem pompy protonowej) podawanym osobom zdrowym w dawce 40 mg na dobę przez 6 dni. Nie należy spodziewać się, by ta interakcja miała znaczenie kliniczne.

Wpływ sonidegibu na inne produkty lecznicze

Sonidegib jest kompetycyjnym inhibitorem CYP2B6 i CYP2C9 *in vitro*. Jednakże, wyniki badań interakcji lek-lek u pacjentów z nowotworem złośliwym, wskazują, że narażenie ogólnoustrojowe na bupropion (substrat enzymu CYP2B6) i warfarynę (substrat enzymu CYP2C9) nie ulega zmianie, po równoległym podaniu sonidegibu. Sonidegib jest także inhibitorem białka oporności raka piersi (BCRP) ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$). Pacjenci stosujący jednocześnie transporter BCRP powinni być uważnie monitorowani w celu wykrycia działań niepożądanych leku. Należy unikać substancji będących substratami BCRP o wąskim zakresie terapeutycznym (np. metotreksatu, mitoksantronu, irynotekanu, topotekanu).

Leki mogące nasilać objawy działań niepożądanych dotyczące mięśni

Ze względu na nakładanie się działań toksycznych, pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Odomzo

jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko działań toksycznych na mięśnie mogą podlegać zwiększonemu ryzyku wystąpienia działań niepożądanych dotyczących mięśni. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a w przypadku wystąpienia objawów mięśniowych należy rozważyć dostosowanie dawki leku.

W badaniu głównym II fazy, 12 (15,2%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg przyjmowało jednocześnie inhibitory reduktazy HMG-CoA (9 pacjentów przyjmowało prawastatynę, 3 pacjentów przyjmowało inne niż prawastatyna inhibitory reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatynę i symwastatynę). U 7 (58,3%) spośród tych pacjentów wystąpiły objawy mięśniowe maksymalnie w stopniu 1, natomiast u 43 (64,1%) pacjentów nieprzyjmujących inhibitorów reduktazy HMG-CoA wystąpiły objawy w stopniu maksymalnie 3. U żadnego z pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA nie wystąpiło zwiększenie aktywności CK stopnia 3/4, w przeciwieństwie do 6 (9,0%) pacjentów nieprzyjmujących inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Interakcje z pokarmem

Biodostępność sonidegibu zwiększa się w obecności pokarmu (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Odomzo należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku i co najmniej jedną godzinę przed kolejnym posiłkiem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na ryzyko śmierci zarodka lub płodu bądź ciężkich wad wrodzonych spowodowanych przez sonidegib, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Odomzo nie mogą być w ciąży ani zająć w ciążę podczas leczenia i przez 20 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Odomzo jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących się do zaleceń Programu Zapobiegania Ciąży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo (patrz punkt 4.3).

W przypadku ciąży lub braku miesiączki

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, nie wystąpi u niej miesiączka lub będzie z jakiegokolwiek innego powodu podejrzewać, że jest w ciąży, musi natychmiast poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Utrzymujący się brak krwawienia miesięczkowego podczas leczenia produktem leczniczym Odomzo należy uznać za stan wskazujący na ciążę do czasu wykonania badań lekarskich i potwierdzenia ciąży.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być w stanie stosować skuteczne metody antykoncepcji. Konieczne jest stosowanie dwóch zalecanych metod antykoncepcji, w tym jednej metody o wysokiej skuteczności i metody barierowej, które należy stosować podczas leczenia produktem leczniczym Odomzo i przez 20 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Kobiety w wieku rozrodczym, u których miesiączka występuje nieregularnie lub przestała występować muszą stosować się do wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Mężczyźni

Nie wiadomo, czy sonidegib przenika do nasienia. Podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia mężczyźni nie powinni poczynić dziecka, ani być dawcami nasienia. Aby uniknąć potencjalnego narażenia płodu na lek podczas ciąży, mężczyźni, nawet ci, u których wykonano wazektomię, podczas stosunków płciowych z partnerką muszą zawsze używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępna) w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Zaleca się następujące wysoce skuteczne metody antykoncepcji

- Sterylizacja jajowodowa
- Wazektomia
- Wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna (IUD)

Zaleca się stosowanie następujących metod bariery

- Prezerwatywa dla mężczyzn (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępna)
- Kapturek antykoncepcyjny (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny)

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania sonidegibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ teratogeny i działanie toksyczne na płód (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Odomzo jest przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sonidegib przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych sonidegibu, takich jak poważne wady rozwojowe u noworodków/niemowląt karmionych piersią, kobiety nie mogą karmić piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Odomzo i przez 20 miesięcy po zakończeniu leczenia (patrz punkt 5.3).

Płodność

Dane z badań na szczurach i psach wskazują, że leczenie produktem leczniczym Odomzo może negatywnie i nieodwracalnie wpływać na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Ponadto, w badaniach klinicznych obserwowano brak miesiączki u kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Odomzo należy omówić z kobietami w wieku rozrodczym strategię zachowywania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Odomzo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu głównym II fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Odomzo u łącznej liczby 229 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym BCC. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg na dobę (n=79) lub produktem leczniczym Odomzo w dawce 800 mg na dobę (n=150). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,0 miesięcy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w zalecanej dawce 200 mg (zakres: 1,3 do 41,3 miesięcy). Odnotowano jeden zgon podczas leczenia lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki u pacjentów z przerzutowym BCC lub miejscowo zaawansowanym BCC przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg były skurcze mięśni, łysienie, zaburzenia smaku, uczucie zmęczenia, nudności, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, zmniejszenie masy ciała, osłabiony apetyt, ból mięśni, ból brzucha, ból głowy, ból, wymioty i świąd.

Najczęstszym działaniem niepożądanym leku stopnia 3./4., występującym u $\geq 2\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg było uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i skurcze mięśni.

Wśród zgłaszanych działań niepożądanych (Tabela 2), częstość występowania była większa u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 800 mg niż u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg, z wyjątkiem bólów mięśniowo-szkieletowych, biegunki, bólu brzucha, bólu głowy i świądu. Odnosi się to również do działań niepożądanych stopnia 3./4., z wyjątkiem uczucia zmęczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane po zastosowaniu zalecanej dawki leku, występujące w głównym badaniu klinicznym II fazy (Tabela 2) zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów słownika terminów medycznych stosowanych podczas czynności rejestracyjnych (MedDRA), wersja 18. W każdej kategorii układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, kategorie częstości podane dla każdego działania niepożądanego oparte są na następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane występujące w badaniu głównym II fazy

Główna klasyfikacja układów i narządów Terminologia zalecana	Częstość występowania, wszystkie stopnie nasilenia 200 mg
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Oslabiony apetyt	Bardzo często
Odwodnienie	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Zaburzenia smaku	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często
Ból brzucha	Bardzo często
Wymioty	Bardzo często
Niestrawność	Często
Zaparcie	Często
Choroba refluksowa przełyku	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Łysienie	Bardzo często
Świąd	Bardzo często
Wysypka	Często
Nieprawidłowy wzrost włosów	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Skurcze mięśni	Bardzo często
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bardzo często
Ból mięśni	Bardzo często
Miopatia [zmęczenie mięśni i osłabienie mięśni]	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Brak miesiączki*	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Uczucie zmęczenia	Bardzo często
Ból	Bardzo często

Badania diagnostyczne	
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
* W grupie 79 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg było 5 kobiet w wieku rozrodczym. Spośród tych kobiet brak miesiączki obserwowano u 1 pacjentki (20%).	

Klinicznie istotne odchylenia wyników badań laboratoryjnych

Najczęściej zgłaszanym odchyleniem wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4., z częstością występowania $\geq 5\%$ u pacjentów leczonych produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg były zwiększenie aktywności lipazy i zwiększenie aktywności CK we krwi (Tabela 3).

Tabela 3 Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych *

Badanie laboratoryjne	Częstość występowania, wszystkie stopnie nasilenia 200 mg
Parametry hematologiczne	
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	Bardzo często
Zmniejszona liczba limfocytów	Bardzo często
Parametry biochemiczne	
Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy	Bardzo często
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy	Bardzo często
Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Bardzo często
Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	Bardzo często
Zwiększenie aktywności amylazy	Bardzo często
* Na podstawie najgorszego wyniku badania laboratoryjnego po zakończeniu leczenia, niezależnie od wartości początkowych, stopniowanie wg CTCAE wersja 4.03	

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące mięśni, w tym zwiększenie aktywności CK

Toksyczny wpływ na mięśnie jest najistotniejszym klinicznie działaniem niepożądanym zgłaszanym u pacjentów otrzymujących sonidegib i uważa się, że jest to efekt klasy inhibitorów szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh). W głównym badaniu II fazy najczęstszymi działaniami niepożądanymi „dotyczącymi mięśni” były skurcze mięśni, które zgłaszano u mniejszej liczby pacjentów z grupy produktu leczniczego Odomzo 200 mg (54%) niż w grupie Odomzo 800 mg (69%).

Zwiększenie aktywności CK we krwi stopnia 3./4. zgłaszano u 8% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg. U większości pacjentów ze zwiększeniem aktywności CK stopnia 2. lub wyższego, zwiększenie to było poprzedzone wystąpieniem objawów mięśniowych. U tych osób mediana czasu do wystąpienia zwiększenia wartości laboratoryjnych CK do stopnia 2. lub wyższego wyniosła 12,9 tygodni (zakres 2 do 39 tygodni) od rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Odomzo, a mediana czasu do ustąpienia (normalizacji wartości lub powrotu do stopnia 1.) wyniosła 12 dni (95% CI 8 do 14 dni).

U jednego pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg wystąpiły objawy mięśniowe i zwiększenie aktywności CK powyżej 10x GGN wymagający dożylnego podania płynów, a w grupie leczonej produktem leczniczym Odomzo w dawce 800 mg sytuacja taka miała miejsce u 6 pacjentów.

W głównym badaniu II fazy nie potwierdzono zgłoszenia żadnego przypadku rozpadu mięśni

prążkowanych (definiowanego jako wartości CK >10-krotność wartości sprzed leczenia lub wartości wyjściowych lub >10x GGN, jeśli wartości wyjściowe były nieznane, przy jednoczesnym 1,5-krotnym zwiększeniu stężenia kreatyniny w surowicy od wartości sprzed leczenia lub wartości wyjściowych). Potwierdzono jednak zgłoszenie jednego takiego przypadku u pacjenta leczonego produktem leczniczym Odomzo w dawce 800 mg w badaniu niebędącym badaniem głównym.

Brak miesiączki

W głównym badaniu II fazy, u 2 (14,3%) z 14 kobiet z zachowanymi zdolnościami rozrodczymi lub w wieku rozrodczym po sterylizacji przez podwiązanie jajowodów obserwowano brak miesiączki podczas leczenia produktem leczniczym Odomzo w dawce 200 mg lub 800 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży oparta jest na danych 16 pacjentów dorosłych i 60 pacjentów pediatrycznych z badania CLDE225X2104 oraz 16 pacjentów dorosłych i 2 pacjentów pediatrycznych z badania CLDE225C2301. Średni czas narażenia na działanie sonidegibu w badaniu X2104 wynosił 97 dni (zakres od 34 do 511 dni) w przypadku pacjentów dorosłych oraz 55 dni (zakres od 2 do 289 dni) w przypadku pacjentów pediatrycznych. Średni czas narażenia na działanie sonidegibu w badaniu C2301 wynosił 2,8 miesiąca (zakres od 0,4 do 33,2 miesięcy) w przypadku pacjentów dorosłych oraz 3,5 miesiąca (zakres od 1,3 do 5,7 miesiąca) w przypadku pacjentów pediatrycznych.

Toksyczność sonidegibu zaobserwowana w badaniach C2301 oraz X2104 u osób dorosłych odpowiadała znanej już toksyczności związanej z leczeniem pacjentów dorosłych z rakiem podstawnokomórkowym skóry. Toksyczność związana z sonidegibem odnotowana u pacjentów pediatrycznych była podobna do rezultatów odnotowanych u osób dorosłych, z wyjątkiem zmniejszonej częstotliwości występowania toksyczności mięśniowej (np. zwiększenie aktywności CK zaobserwowane u 16,7% pacjentów pediatrycznych w porównaniu z 50% osób dorosłych w badaniu X2104) oraz obserwacji rezultatów rozwoju pourodzeniowego, szczególnie w przypadku długotrwałego narażenia (odnotowane przypadki zaburzenia chrząstki nasadowej paliczka, kolanowej podchrzęstnej kondensacji w miejscu płytki wzrostu, zaburzenia dalszej nasady kości udowej, chondropatii i wyszczerbionego zęba).

Przedwczesne połączenie nasad kości

W badaniach klinicznych zgłoszono trzy przypadki (jeden przypadek urazu chrząstki, jeden przypadek zaburzeń nasadowych i jeden przypadek złamania nasady kości) zaburzeń płytki wzrostu nasady kości u dzieci i młodzieży leczonych sonidegibem, jednak nie można ustalić związku przyczynowo-skutkowego z podaniem sonidegibu. Przedwczesne połączenie nasad kości było zgłaszane u dzieci i młodzieży narażonych na działanie inhibitorów szlaku *Hedgehog (Hh)*. Leku Odomzo nie należy stosować w tej grupie pacjentów, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej populacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach ze zwiększaniem dawki produkt leczniczy Odomzo był podawany w doustnych dawkach do 3000 mg raz na dobę. Należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające we wszystkich przypadkach przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: L01XJ02

Mechanizm działania

Sonidegib jest inhibitorem szlaku sygnałowego Hh biodostępnym po podaniu doustnym. Sonidegib wiąże się ze Smoothened (Smo), cząsteczką receptoro-podobną sprzężoną z białkiem G, która pozytywnie reguluje szlak Hh, a w rezultacie aktywuje i uwalnia czynniki transkrypcyjne GLI (glioma-associated oncogene) indukując transkrypcję docelowych genów Hh mających udział w proliferacji, różnicowaniu i przeżyciu. Wadliwy szlak sygnałowy Hh został powiązany z patogenezą kilku rodzajów raka, w tym raka podstawnokomórkowego (BCC). Wiązanie sonidegibu z Smo zahamuje szlak sygnałowy Hh, a w konsekwencji zablokuje transdukcję sygnału.

Działanie farmakodynamiczne

Analiza zależności pomiędzy stężeniem sonidegibu w osoczu a QTc wykazała, że górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności dla wzrostu QTc wyniosła poniżej 5 msec przy C_{max} w stanie stacjonarnym po podaniu dawek 800 mg na dobę, skutkujących 2,3 raza większą ekspozycją w osoczu w porównaniu z zalecaną dawką 200 mg. Dlatego należy oczekiwać, że terapeutyczne dawki produktu leczniczego Odomzo nie spowodują klinicznie istotnego wydłużenia QTc. Ponadto, stężenia sonidegibu w osoczu przekraczające stężenia osiągnane po podaniu dawek terapeutycznych nie wiązały się z występowaniem zagrażających życiu arytmii lub częstoskurczu typu torsade de pointes.

Odpowiedź ze strony guza była niezależna od dawki produktu leczniczego Odomzo lub jego stężenia w osoczu w zakresie dawek od 200 mg do 800 mg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie II fazy z dwoma dawkami (200 mg lub 800 mg raz na dobę) produktu leczniczego Odomzo, w którym uczestniczyło 230 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (laBCC) (n=194) lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym (mBCC) (n=36). U 16 spośród tych 230 pacjentów rozpoznano zespół Gorlina (15 laBCC i 1 mBCC). Dorosli (≥ 18 lat) pacjenci z laBCC lub mBCC niekwalifikujący się do radioterapii, leczenia chirurgicznego lub innych terapii miejscowych zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg lub 800 mg raz na dobę aż do chwili progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany wg zmodyfikowanych kryteriów mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) u pacjentów z laBCC oraz według kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów z mBCC, na podstawie oceny centralnej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia odpowiedzi ze strony guza i przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg kryteriów mRECIST u pacjentów z laBCC oraz wg kryteriów RECIST 1.1 u pacjentów z mBCC, na podstawie oceny centralnej.

W przypadku pacjentów z laBCC, Złożona Ocena Odpowiedzi Całkowitej dokonywana przez Niezależną Komisję została postawiona na podstawie centralnie ocenianych wyników badań MRI, cyfrowych zdjęć stanu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego wg kryteriów mRECIST. Za każdym razem, gdy ocena odpowiedzi była utrudniona przez obecność owrzodzenia zmiany, torbieli lub bliznowacenia/włóknienia u pacjentów z laBCC wykonywano wielokrotne biopsje sztanowe. Odpowiedź ze strony guza w badaniu MRI oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Odpowiedź

na podstawie cyfrowych zdjęć stanu klinicznego zmian oceniano stosując zaadaptowane kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [odpowiedź częściowa (PR): $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów wymiarów prostokątów (SPD) zmiany; odpowiedź całkowita (CR): zniknięcie wszystkich zmian; choroba postępująca: $\geq 25\%$ wzrost SPD zmian]. W przypadku złożonej odpowiedzi całkowitej wszystkie metody oceny musiały wykazać brak guza.

Siedemdziesięciu dziewięciu (79) z 230 zrandomizowanych pacjentów zostało przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg. W tej grupie 79 pacjentów, u 66 (83,5%) występował laBCC (u 37 osób [46,8%] był to rak agresywny histologicznie, a u 29 [36,7%] rak nieagresywny histologicznie), a u 13 (16,5%) występował mBCC. Mediana wieku wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Odomzo w dawce 200 mg wyniosła 67 lat (59,5% pacjentów było w wieku >65 lat), mężczyźni stanowili 60,8% pacjentów, a osoby rasy białej stanowiły 89,9% pacjentów.

Większość pacjentów (laBCC 74%, mBCC 92%) otrzymywała wcześniej leczenie, w tym leczenie chirurgiczne (laBCC 73%, mBCC 85%), radioterapię (laBCC 18%, mBCC 54%) i leki przeciwnowotworowe (laBCC 23%, mBCC 23%).

W Tabeli 4 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności według oceny centralnej i oceny dokonywanej lokalnie przez badacza.

Tabela 4 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności na podstawie oceny centralnej i lokalnej oceny badacza w FAS^a

	Odomzo 200 mg	
	Ocena centralna laBCC n=66	Lokalna ocena badacza laBCC n=66
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% CI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
Najlepsza odpowiedź całkowita, n (%)		
Odpowiedź całkowita	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Odpowiedź częściowa	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilizacja choroby	23 (34,8)	13 (19,7)
Progresja choroby	1 (1,5)	1 (1,5)
Nieznana	5 (7,6)	5 (7,6)
Czas do wystąpienia odpowiedzi ze strony guza (miesiące)		
Mediana	4,0	2,5
95% CI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
Czas trwania odpowiedzi		
Liczba zdarzeń*	11	22
Liczba uciętych obserwacji	26	25
Mediana (miesiące)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0; 20,2)
Prawdopodobieństwo braku zdarzeń (%), (95% CI)		
6 miesięcy	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 miesięcy	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 miesięcy	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
Przeżycie bez progresji		
Liczba zdarzeń*	16	28
Liczba uciętych obserwacji	50	38
Mediana (miesiące)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6; 23,6)
Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (%), (95% CI)		
6 miesięcy	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 miesięcy	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)

^a Pełna analizowana grupa obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja intent-to-treat).

^b Stwierdzenie CR wyłącznie na podstawie ujemnego wyniku badania histologicznego u pacjentów, u których innymi metodami (MRI lub fotografia) stwierdzono przynajmniej PR, dało wskaźnik CR wynoszący 21,2%.

*Zdarzenie oznacza progresję choroby lub zgon z dowolnej przyczyny.

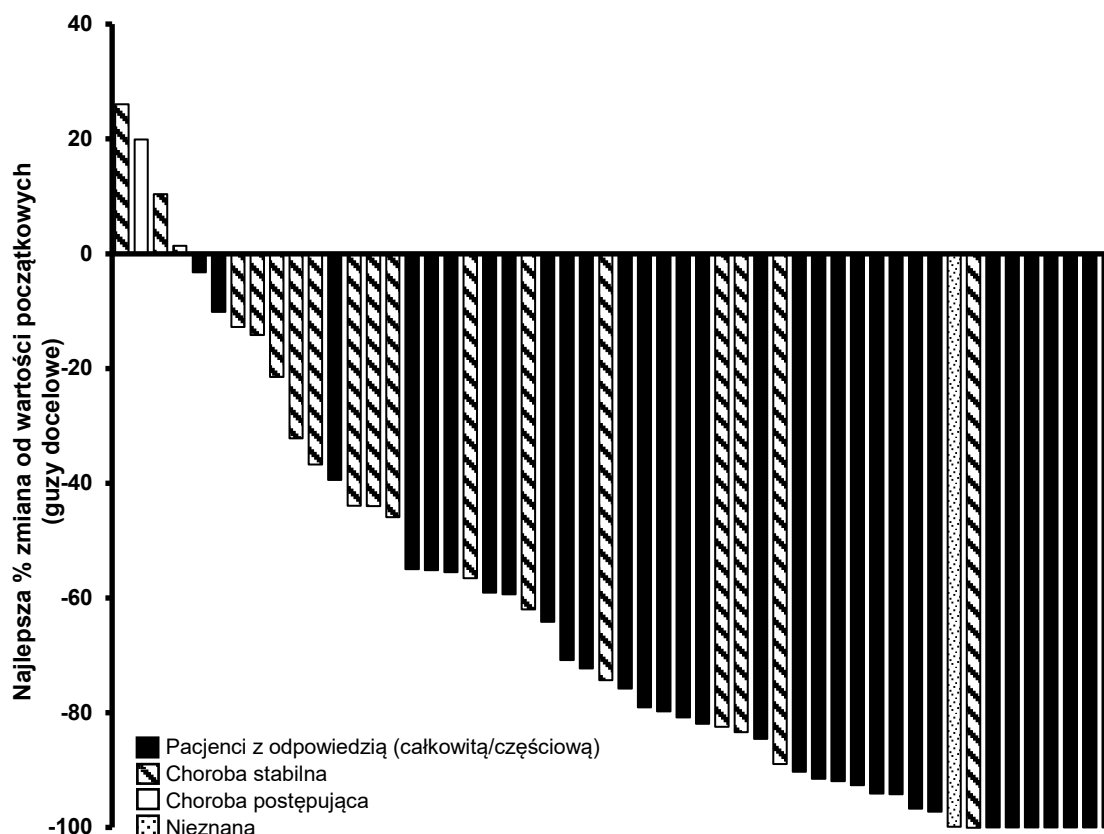
FAS: Pełna analizowana grupa

CI: przedział ufności

NE: niemożliwe do oceny

Rycina 1 przedstawia najlepszą zmianę w wymiarach docelowych guzów u każdego pacjenta z laBCC w grupie dawki 200 mg, na podstawie oceny centralnej.

Rycina 1 Najlepsza zmiana w guzach docelowych względem wartości początkowych u pacjentów z laBCC na podstawie oceny centralnej, FAS



Wyniki zebrane od pacjentów były oceniane jako eksploracyjny punkt końcowy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Nowotworów i powiązanego z nim modułu dotyczącego raka głowy i szyi (H&N35).

U większości pacjentów wystąpiło utrzymanie i (lub) poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, funkcjonowania i stanu zdrowia. Czas do wystąpienia pogorszenia w skalach dotyczących wyników zebranych od pacjentów (odpowiadającego >10-punktowym pogorszeniom bez następującej po nich poprawy) zasadniczo odzwierciedlał szacunkowe PFS.

W badaniu głównym 29,1% pacjentów zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych, które w większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Odomzo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku podstawnokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sonidegibu były badane w dwóch badaniach klinicznych obejmujących 62 pacjentów pediatrycznych. Badanie CLDE225X2104 to badanie I/II fazy dotyczące stosowania sonidegibu u pacjentów pediatrycznych z nawracającym lub opornym na leczenie rdzeniakiem zarodkowym lub innymi nowotworami potencjalnie zależnymi od szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh) oraz u pacjentów dorosłych z nawracającym lub opornym na leczenie rdzeniakiem zarodkowym. Badanie CLDE225C2301 to wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sonidegibu doustnego u pacjentów z nawrotem Hh-aktywowanego rdzeniaka zarodkowego. Wyniki wykazują brak istotnej skuteczności pomimo strategii wzbogacania skoncentrowanej na Hh-aktywowanym rdzeniaku zarodkowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Odomzo (100 mg do 3000 mg) pacjentom z nowotworem złośliwym na czczo, mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) wyniosła 2 do 4 godzin. Sonidegib wykazywał proporcjonalny do dawki wzrost AUC i C_{max} w zakresie dawek od 100 mg do 400 mg, ale mniej niż proporcjonalny do dawki wzrost w zakresie dawek powyżej 400 mg. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono dowodów na zmiany w klirensie po podaniu wielokrotnych dawek, a szacunkowa kumulacja w stanie stacjonarnym stanowiła 19-krotność, niezależnie od dawki. Stan stacjonarny był osiąganym po około 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia sonidegibem. U pacjentów z nowotworem złośliwym średnia wartość C_{trough} w stanie stacjonarnym dla dawki 200 mg wyniosła 830 ng/ml (zakres: 200 do 2400 ng/ml). W porównaniu ze stanem na czczo, wartości C_{max} i AUC dla produktu leczniczego Odomzo w dawce 800 mg wzrosły odpowiednio 7,8- i 7,4-krotnie, gdy dawkę leku podawano z bogatobiałkowym posiłkiem. W porównaniu ze stanem na czczo, wartości C_{max} i AUC dla produktu leczniczego Odomzo w dawce 200 mg wzrosły odpowiednio 2,8- i 3,5-krotnie, gdy dawkę leku podawano z lekkim posiłkiem. W porównaniu ze stanem na czczo, wartości C_{max} i AUC dla produktu leczniczego Odomzo w dawce 200 mg wzrosły odpowiednio 1,8- i 1,6-krotnie, gdy umiarkowany posiłek przyjęto 2 godziny przed podaniem dawki leku. Przyjęcie umiarkowanego posiłku 1 godzinę po podaniu produktu leczniczego Odomzo w dawce 200 mg, wykazało podobną ekspozycję w porównaniu ze stanem na czczo.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej 351 pacjentów, którzy otrzymali doustne dawki produktu leczniczego Odomzo w zakresie dawek od 100 mg do 3000 mg, pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wyniosła 9170 litrów. Stężenie sonidegibu w stanie stacjonarnym w skórze było 6-krotnie wyższe od stężenia w osoczu.

Sonidegib w dużym stopniu wiązał się z białkami osocza ludzkiego (albuminą surowicy ludzkiej i alfa-1 kwasną glikoproteiną) *in vitro* (>97%), a wiązanie to nie zależało od stężenia w zakresie stężeń od 1 ng/ml do 2500 ng/ml.

Dane *in vitro* wskazują, że sonidegib nie jest substratem P-gp, BCRP czy białka oporności wielolekowej 2 (MRP2). Sonidegib nie hamował transporterów wypływu przez błonę szczytową, P-gp lub MRP2, transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1 lub OATP1B3, nerkowych transporterów wychwyty anionów organicznych OAT1 i OAT3 lub transporterów wychwyty kationów organicznych OCT1 lub OCT2 w klinicznie istotnych stężeniach.

Metabolizm

Sonidegib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Sonidegib w postaci niezmienionej stanowił 36% radioaktywności obecnej w krążeniu, a głównym metabolitem krążącym (45% ekspozycji na lek macierzysty) zidentyfikowanym w osoczu jest produkt hydrolizy sonidegibu i nie jest on farmakologicznie aktywny. Wszystkie metabolity oceniono jako 4 do 90 razy słabsze od sonidegibu.

Eliminacja

Sonidegib i jego metabolity są wydalane głównie przez wątrobę, przy czym 93,4% podanej dawki jest wydalana z kałem, a 1,95% - z moczem. Sonidegib w postaci niezmienionej w kale stanowił 88,7% podanej dawki i nie był wykrywany w moczu. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) sonidegibu szacowany na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej wyniósł około 28 dni.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Farmakokinetykę sonidegibu badano u pacjentów z łagodnymi (stopnia A w skali Child-Pugh; n=8), umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh; n=8) lub ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh; n=9) zaburzeniami czynności wątroby oraz u 8 osób zdrowych z prawidłową czynnością wątroby. Wartość C_{max} sonidegibu po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 800 mg była odpowiednio o 20%, 21% i 60% mniejsza u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Pole AUC_{inf} sonidegibu było mniejsze odpowiednio o 40%, 22% i 8%. Pole AUC_{last} było mniejsze o 35% w łagodnych zaburzeniach czynności wątroby, większe o 14% w umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby i mniejsze o 23% w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na ekspozycję ogólnoustrojową na sonidegib. Ponieważ sonidegib nie jest wydalany przez nerki, nie należy spodziewać się żadnych zmian w wielkości ekspozycji ogólnoustrojowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała istotnego wpływu czynności nerek (klirens kreatyniny >27 ml/min) na pozorny klirens (CL/F) sonidegibu sugerując brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wpływ wieku, masy ciała i płci

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały brak klinicznie istotnego wpływu wieku (badany zakres od 20-93 lat, średnia 61 lat), masy ciała (badany zakres 42-181 kg, średnia 77 kg), płci lub klirensu kreatyniny (badany zakres 27,3-290 ml/min, średnia 92,9 ml/min) na ekspozycję ogólnoustrojową na sonidegib.

Wpływ przynależności etnicznej

Wartości C_{max} i AUC_{inf} sonidegibu u zdrowych Japończyków były odpowiednio 1,56 i 1,68-razy większe niż analogiczne wartości obserwowane u zdrowych osób z Zachodu po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 200 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie sonidegibu oceniano u szczurów i psów.

Toksykologia ogólna

Większość działań niepożądanych sonidegibu można przypisać jego farmakologicznemu mechanizmowi działania na szlaki rozwojowe, a skutki obserwowane u szczurów i psów były podobne. Większość działań występowała po ekspozycji zbliżonej do ekspozycji zamierzonej u ludzi. Działania te obserwowane przy klinicznie istotnej ekspozycji obejmowały zamknięcie płytek wzrostowych kości, wpływ na rosnące zęby, wpływ na układ rozrodczy samców i samic, zanik mieszków włosowych z łysieniem, toksyczny wpływ na układ pokarmowy z utratą masy ciała oraz działania na węzły chłonne. Po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję kliniczną dodatkowym narządem docelowym była nerka.

Działania rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem sonidegibu, jednak sonidegib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Wykazano fetotoksyczne działanie sonidegibu u królików, przejawiające się poronieniami i (lub) całkowitą resorpcją płodów oraz działania teratogenne powodujące ciężkie wady rozwojowe przy bardzo małej ekspozycji na lek. Działania teratogenne obejmowały wady kręgow, dystalnych części kończyn i palców, ciężkie wady rozwojowe twarzoczaszki i inne ciężkie wady w linii pośrodkowej ciała. Toksyczne działania na płód królików były również obserwowane po bardzo małej ekspozycji u matki. Po małej ekspozycji na lek odnotowano zmniejszoną płodność u samic szczura. U samców szczura leczonych sonidegibem, ekspozycja stanowiąca około 2-krotność ekspozycji klinicznej nie miała wpływu na płodność osobników płci męskiej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krospowidon (typu A)
Laktoza jednowodna
Stearynian magnezu
Poloksamer 188
Krzemionka, koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek

Tusz drukarski

Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 x 1 kapsułka twarda w perforowanych blistrach PCTFE/PVC/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Każde opakowanie zawiera 10 lub 30 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszej autoryzacji: 14 sierpnia 2015
Data ostatniego odnowienia: 20 maj 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSUR*)**

Wymagania dotyczące przesyłania dokumentów PSUR dla tego produktu leczniczego określono w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. *EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i wszelkich późniejszych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić z właściwymi krajowymi władzami następujące kwestie:

- Część DHPC przeznaczoną dla danego kraju
- Metodykę zbierania informacji o stosowaniu produktu leczniczego Odomzo i przestrzegania programu bezpieczeństwa stosowania leku w ciąży oraz jego skuteczności
- Format i treść materiałów przeznaczonych dla osób z fachowego personelu medycznego i dla pacjentów

Jednocześnie z wprowadzaniem produktu do obrotu podmiot odpowiedzialny roześle Bezpośredni Komunikat do Osób z Fachowego Personelu Medycznego, który powinien zawierać następujące informacje:

- Tekst główny uzgodniony przez CHMP
- Wymogi właściwe dla danego kraju, uzgodnione z właściwymi krajowymi władzami dotyczące:
 - Dystrybucji produktu
 - Środków zapewniających podjęcie wszelkich niezbędnych działań przed przepisaniem i wydaniem produktu leczniczego Odomzo

Podmiot odpowiedzialny będzie stale dbał o to, by wszyscy lekarze mogący przepisywać produkt leczniczy Odomzo otrzymali następujące materiały:

- Informację o produkcie
- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego
- Kartę przypominającą dla fachowego personelu medycznego
- Materiały edukacyjne dla pacjenta
- Kartę przypominającą dla pacjenta

Materiały edukacyjne o produkcie leczniczym Odomzo przeznaczone dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Krótką informację o produkcie leczniczym Odomzo, zatwierdzonych wskazaniach do stosowania i dawkowaniu
- Wymóg poinformowania pacjentów o ryzyku działań teratogennych związanych z produktem leczniczym Odomzo oraz konieczność unikania ekspozycji płodu na produkt leczniczy
- Opis programu zapobiegania ciąży i klasyfikacja pacjentów w zależności od płci i zdolności rozrodczych
- Informację o zalecanych metodach antykoncepcji zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn
- Obowiązki osób z fachowego personelu medycznego związane z przepisywaniem produktu leczniczego Odomzo
- Porady dotyczące bezpieczeństwa przeznaczone dla kobiet w wieku rozrodczym
- Porady dotyczące bezpieczeństwa przeznaczone dla mężczyzn
- Wymagania w przypadku ciąży
- Poinformowanie pacjentów, że nie powinni oni być dawcami krwi podczas leczenia produktem leczniczym Odomzo i przez co najmniej 20 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki
- Lista kontrolna dla osób z fachowego personelu medycznego mająca na celu sprawdzenie, czy pacjenci otrzymali odpowiednie poradnictwo związane z leczeniem
- Konieczność dopilnowania, by wszyscy pacjenci wypełnili i podpisali Formularz Weryfikacji Udzielenia Porad w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo, zawarty w materiałach edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego
- Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

Materiały edukacyjne o produkcie leczniczym Odomzo przeznaczone dla pacjenta powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informację dla pacjentów o ryzyku działań teratogennych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Odomzo oraz konieczność unikania ekspozycji płodu na produkt leczniczy
- Konieczność stosowania odpowiednich metod antykoncepcji i zdefiniowanie odpowiednich metod antykoncepcji
- Krajowe lub inne specyficzne wymagania dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego Odomzo
- Zakaz przekazywania produktu leczniczego Odomzo innym osobom oraz informację o usuwaniu niepotrzebnych pozostałości produktu leczniczego oraz konieczności przechowywania kapsułek Odomzo w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Zakaz oddawania krwi przez pacjenta podczas leczenia i przez co najmniej 20 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku
- Zakaz karmienia piersią przez pacjentkę podczas leczenia i przez 20 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku

- Konieczność zgłaszania przez pacjenta wszelkich zdarzeń niepożądanych osobie z fachowego personelu medycznego
- Informację dla kobiet w wieku rozrodczym
- Informację dla mężczyzn

Karta przypominająca dla fachowego personelu medycznego powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informację przeznaczoną dla kobiet w wieku rozrodczym
- Informację dla mężczyzn
- Konieczność poinformowania pacjentów o potrzebie natychmiastowego zgłaszania fachowemu personelowi medycznemu prowadzącemu leczenie podejrzenia ciąży u pacjentki lub u partnerki pacjenta
- Przypomnienie pacjentom o konieczności zwracania niezużytych kapsułek pod koniec leczenia (usunięcie ich będzie zależało od lokalnych wymagań)
- Przypomnienie pacjentom o zakazie oddawania krwi podczas leczenia i przez co najmniej 20 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku

Karta przypominająca dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Informację dla pacjentów dotyczącą ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Odomzo i konieczności unikania ekspozycji płodu na produkt leczniczy
- Zakaz oddawania krwi podczas leczenia i przez co najmniej 20 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki
- Informację dla kobiet w wieku rozrodczym
- Informację dla mężczyzn
- Konieczność zwrócenia niezużytych kapsułek pod koniec leczenia (usunięcie ich będzie zależało od lokalnych wymagań)
- Numery telefonów w sytuacjach alarmowych

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Odomzo 200 mg kapsułki twarde
sonidegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg sonidegibu (w postaci fosforanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki twarde

10 x 1 kapsułka twarda
30 x 1 kapsułka twarda

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie rozkruszać, nie otwierać i nie żuć kapsułki.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ryzyko ciężkich wad wrodzonych.
Nie stosować w ciąży lub podczas karmienia piersią.
Konieczne jest przestrzeganie zaleceń Programu Zapobiegania Ciąży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie ilości niewykorzystanego produktu leczniczego należy zutylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1030/001	10 kapsułek twardych
EU/1/15/1030/002	30 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Odomzo 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Odomzo 200 mg kapsułki
sonidegib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Odomzo 200 mg kapsułki twarde sonidegib

Lek Odomzo może powodować ciężkie wady wrodzone. Może spowodować śmierć dziecka przed urodzeniem lub wkrótce po urodzeniu. Nie wolno zająć w ciąży podczas stosowania tego leku. Konieczne jest przestrzeganie wskazówek dotyczących antykoncepcji, podanych w tej ulotce.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Odomzo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Odomzo
3. Jak przyjmować lek Odomzo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Odomzo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Odomzo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Odomzo

Lek Odomzo zawiera substancję czynną sonidegib. Jest to lek przeciwnowotworowy.

W jakim celu stosuje się lek Odomzo

Lek Odomzo jest stosowany w celu leczenia osób dorosłych z pewnym rodzajem raka skóry zwanym rakiem podstawnokomórkowym. Lek jest stosowany, gdy rak rozprzestrzenił się miejscowo i nie może być leczony chirurgicznie lub przez radioterapię.

Jak działa lek Odomzo

Prawidłowy wzrost komórek jest kontrolowany przez różne sygnały chemiczne. U pacjentów z rakiem podstawnokomórkowym zachodzą zmiany w genach kontrolujących część tego procesu zwaną „szlakiem sygnałowym jeży”. Zmiany te powodują włączenie sygnałów skutkujących niekontrolowanym wzrostem komórek rakowych. Odomzo działa przez blokowanie tego procesu, zatrzymanie wzrostu komórek nowotworowych i powstawania nowych komórek nowotworowych.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Odomzo

Należy zapoznać się ze szczegółowymi wskazówkami udzielonymi pacjentowi przez lekarza prowadzącego, a zwłaszcza informacjami o wpływie leku Odomzo na nienarodzone dzieci.

Należy uważnie przeczytać i zastosować się do wskazówek podanych w broszurze dla pacjenta oraz na karcie przypominającej otrzymanej od lekarza.

Kiedy nie przyjmować leku Odomzo

- jeśli pacjent ma uczulenie na sonidegib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży, ponieważ lek Odomzo może wywierać szkodliwy wpływ lub spowodować śmierć jej nienarodzonego dziecka (patrz punkt „Ciąża”).
- jeśli pacjentka karmi piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek Odomzo może przenikać do mleka ludzkiego i wywierać szkodliwy wpływ na dziecko (patrz punkt „Karmienie piersią”).
- jeśli pacjentka zachowała zdolność zajścia w ciążę, ale nie jest w stanie lub nie chce stosować koniecznych metod zapobiegania ciąży wymienionych w Programie Zapobiegania Cięży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo.

Nie należy przyjmować leku Odomzo, jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjentki. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku Odomzo.

Dodatkowe informacje dotyczące powyższych punktów znajdują się w części „Ciąża”, „Karmienie piersią”, „Płodność” oraz „Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Odomzo może powodować problemy z mięśniami. Przed przyjęciem leku Odomzo należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występowały wcześniej skurcze lub osłabienie mięśni, lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki. Niektóre leki (np. leki stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia problemów z mięśniami. Należy **natychmiast** poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli wystąpi ból mięśni bądź niewyjaśnione skurcze lub osłabienie mięśni podczas leczenia lekiem Odomzo. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki bądź przerwaniu leczenia na pewien czas lub na stałe.
- Pacjent nie może być dawcą krwi podczas leczenia lekiem Odomzo i przez 20 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Mężczyźni nie mogą być dawcami nasienia przez cały czas trwania leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.
- Lekarz będzie regularnie sprawdzał skórę pacjenta pod kątem występowania innego raka skóry zwanego rakiem płaskonabłonkowym skóry (SCC). Nie wiadomo, czy występowanie SCC może mieć związek z leczeniem lekiem Odomzo. Ten typ raka występuje zazwyczaj na skórze uszkodzonej przez promienie słoneczne, nie rozsiewa się i jest uleczalny. Należy powiedzieć lekarzowi o wszelkich zmianach zauważonych na skórze.
- Tego leku nie należy nigdy przekazywać innym osobom. Kapsułki nieużyte pod koniec leczenia należy zwrócić. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, gdzie zwrócić kapsułki.

Badania krwi podczas leczenia lekiem Odomzo

Lekarz wykona badania krwi przed leczeniem i ewentualnie również podczas leczenia. Badania te pozwolą ocenić stan mięśni pacjenta przez pomiar aktywności pewnego enzymu we krwi zwanego kinazą kreatynową.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Leku Odomzo nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia. Zaobserwowano zaburzenia rosnących zębów i kości podczas stosowania tego leku. Lek Odomzo może powodować zahamowanie wzrostu kości u dzieci i młodzieży. Może do tego dojść również po zaprzestaniu leczenia.

Lek Odomzo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Takie działanie jest spowodowane możliwym wpływem leku Odomzo na pewne leki. Niektóre leki mogą także wpływać na działanie leku Odomzo lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- leków, takich jak statyny i pochodne kwasu fibrynowego, stosowanych w leczeniu dużego stężenia cholesterolu i lipidów
- witaminy B3, zwanej także niacyną
- leków, takich jak metotreksat, mitoksantron, irynotekan lub topotekan stosowanych w leczeniu pewnych rodzajów raka lub innych chorób takich jak ciężkie choroby stawów (reumatoidalne zapalenie stawów) i łuszczyca
- leków, takich jak telitromycyna, ryfampicyna lub ryfabutyna stosowanych w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- leków, takich jak ketokonazol (z wyjątkiem szamponów i kremów), itrakonazol, posakonazol lub worykonazol stosowanych w leczeniu zakażeń grzybiczych
- leków, takich jak chlorochina i hydroksychlorochina stosowanych w leczeniu zakażeń pasożytniczych, a także innych chorób, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów lub toczeń rumieniowaty
- leków, takich jak rytonawir, sakwinawir lub zydowudyna stosowanych w leczeniu AIDS lub HIV
- leków, takich jak karbamazepina, fenytoina lub fenobarbital stosowanych w leczeniu ostrych napadów padaczkowych
- leku zwanego nefazodone stosowanego w leczeniu depresji
- leku zwanego penicylamina stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów
- leku ziołowego zwanego dziurawcem zwyczajnym (znanego także pod nazwą *Hypericum perforatum*) stosowanego w leczeniu depresji.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji odnosi się do pacjenta lub w razie wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed przyjęciem leku Odomzo.

Podczas leczenia lekiem Odomzo wymienione leki należy stosować z zachowaniem ostrożności lub unikać ich stosowania. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz może przepisać pacjentowi inny lek.

Podczas leczenia lekiem Odomzo należy także poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjentowi przepisano inny lek, którego pacjent wcześniej nie przyjmował.

Ciąża

Nie należy przyjmować leku Odomzo, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę podczas leczenia lub w ciągu 20 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy przerwać przyjmowanie leku Odomzo i natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub będzie podejrzewać, że może być w ciąży. Lek Odomzo może powodować ciężkie wady wrodzone u dziecka lub spowodować śmierć nienarodzonego dziecka. Szczegółowe wskazówki (Program Zapobiegania Ciąży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo) przekazane pacjentowi przez lekarza zawierają informacje dotyczące zwłaszcza wpływu leku Odomzo na nienarodzone dzieci.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia i w ciągu 20 miesięcy po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo, czy lek Odomzo przenika do mleka ludzkiego i może wywierać szkodliwy wpływ na dziecko.

Płodność

Lek Odomzo może wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Jeśli planowane jest posiadanie dzieci w przyszłości, należy porozmawiać z lekarzem.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Odomzo pacjentka powinna zapytać lekarza, czy jest zdolna do zajścia w ciążę, nawet jeśli miesiączkowanie ustało (menopauza). Ważne jest, by lekarz ocenił u

pacjentki ryzyko zajścia w ciążę.

Jeśli pacjentka zachowała zdolność zajścia w ciążę:

- musi stosować środki ostrożności uniemożliwiające zajście w ciążę podczas przyjmowania leku Odomzo,
- musi stosować 2 metody antykoncepcji, jedną metodę o dużej skuteczności i jedną metodę barierową (patrz przykłady tych metod niżej) podczas przyjmowania leku Odomzo,
- musi nadal stosować te metody przez 20 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Odomzo, ponieważ pozostałości tego leku pozostają w organizmie przez długi czas.

Lekarz omówi z pacjentką optymalną dla niej metodę antykoncepcji.

Pacjentki muszą stosować jedną metodę o dużej skuteczności, taką jak:

- wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna („spirala” lub IUD)
- sterylizacja chirurgiczna.

Pacjentki muszą także stosować jedną metodę barierową, taką jak:

- prezerwatywa (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępna)
- kapturek antykoncepcyjny (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępny).

Lekarz wykona u pacjentki test ciążowy:

- co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia – aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży
- co miesiąc podczas leczenia.

Podczas leczenia i przez 20 miesięcy od zakończenia leczenia, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjentka uważa, że z jakiegokolwiek przyczyny metoda antykoncepcji nie zadziałała
- ustało miesiączkowanie
- pacjentka przestała stosować antykoncepcję
- konieczna jest zmiana metody antykoncepcyjnej

Mężczyźni

W trakcie leczenia lekiem Odomzo należy zawsze używać prezerwatywy (ze środkiem plemnikobójczym, jeśli jest dostępna) podczas stosunków płciowych z partnerką, nawet jeśli u pacjenta wykonano wcześniej wazektomię. Należy przestrzegać tych zaleceń przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli partnerka pacjenta zaszła w ciążę w czasie, gdy pacjent przyjmował lek Odomzo i w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Pacjent nie może być dawcą nasienia podczas leczenia i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Odomzo wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub używania wszelkich narzędzi czy maszyn. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem

Odomzo zawiera laktozę

Odomzo zawiera laktozę (cukier zawarty w mleku). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Odomzo

Ten lek należy zawsze przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie tego leku

Zalecana dawka to 200 mg (1 kapsułka) na dobę.

- Nie należy jeść przez 2 godziny przed przyjęciem leku Odomzo i przez 1 godzinę po przyjęciu leku.
- Kapsułkę należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Takie postępowanie ułatwi pacjentowi pamiętanie o przyjęciu leku.
- Kapsułkę należy połykać w całości. Nie należy otwierać, żuć ani rozkruszać kapsułki. Należy unikać wszelkiego kontaktu z zawartością kapsułek, ponieważ może mieć to szkodliwe skutki.

Nie należy zmieniać dawki bez porozumienia z lekarzem. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana dawka przepisana przez lekarza. W przypadku wystąpienia wymiotów po połknięciu kapsułki nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek aż do czasu kolejnej planowej dawki leku.

Jak długo przyjmować lek Odomzo

Lek Odomzo należy przyjmować tak długo, jak to zalecił lekarz. W razie pytań o to, jak długo przyjmować lek Odomzo, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Odomzo

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Odomzo lub jeśli ktoś inny przypadkowo zażyje ten lek, należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala. Należy wziąć ze sobą lek wraz z opakowaniem i ulotką.

Pominięcie przyjęcia leku Odomzo

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku Odomzo, należy przyjąć ją jak najszybciej po uświadomieniu sobie tego faktu. Jeśli od wyznaczonego czasu przyjęcia dawki minęło ponad sześć godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Odomzo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Odomzo bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Odomzo może powodować ciężkie wady wrodzone. Nie wolno zająć w ciążę podczas stosowania tego leku (więcej informacji, patrz „Ciąża”, „Karmienie piersią”, „Płodność” oraz „Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn” w punkcie 2).

Należy przerwać przyjmowanie leku Odomzo i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy reakcji alergicznej:

- trudności w oddychaniu lub przełykaniu
- obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- silne swędzenie skóry, z czerwoną wysypką lub wypukłymi guzkami.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z następujących objawów:

- silne skurcze mięśni, ból mięśni lub osłabienie mięśni. Mogą to być objawy zaburzenia zwanego rozpadem mięśni prądkowanych, polegającego na rozpadzie tkanki mięśniowej.
- ciemne zabarwienie moczu, zmniejszenie ilości wydalanego moczu lub brak wydalania moczu. Może to świadczyć o rozpadzie włókien mięśniowych, co jest szkodliwe dla nerek.

Inne możliwe działania niepożądane

Jeśli którykolwiek z tych objawów nasili się, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- skurcze mięśni, ból mięśni, ból kości, więzadeł i ścięgien
- brak miesiączki
- biegunka lub zgaga
- zmniejszony apetyt
- ból głowy
- zaburzenia smaku lub dziwny smak w ustach
- ból brzucha
- nudności
- wymioty
- swędzenie
- utrata włosów
- zmęczenie
- ból
- zmniejszenie masy ciała.

Często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób

- rozstrój żołądka lub niestrawność
- zaparcie
- wysypka
- nieprawidłowy wzrost włosów
- uczucie pragnienia, mała ilość oddawanego moczu, zmniejszenie masy ciała, sucha zaczerwieniona skóra, drażliwość (możliwe objawy małego stężenia płynów w organizmie zwane odwodnieniem).

Podczas leczenia lekiem Odomzo u pacjenta mogą również wystąpić **nieprawidłowe wyniki badań krwi**. Mogą one ostrzec lekarza o możliwości wystąpienia zmian w funkcjonowaniu niektórych części ciała pacjenta, na przykład:

- duża aktywność następujących enzymów: fokinazy kreatynowej (czynność mięśni), lipazy i (lub) amylazy (czynność trzustki), aminotransferazy alaninowej (ALAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (czynność wątroby)
- duże stężenie kreatyniny (czynność nerek)
- duże stężenie cukru we krwi (zwane hiperglikemią)
- małe stężenie hemoglobiny (potrzebnej do przenoszenia tlenu w organizmie)
- mała liczba krwinek białych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Odomzo

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Odomzo

- Substancją czynną leku jest sonidegib (w postaci fosforanu). Każda kapsułka zawiera 200 mg sonidegibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Zawartość kapsułki: krospowidon typu A, laktoza jednowodna (patrz punkt 2, „Lek Odomzo zawiera laktozę”), stearynian magnezu, poloksamer 188, krzemionka, koloidalna bezwodna, laurylosiarczan sodowy.
 - Otoczka kapsułki: żelatyna, czerwony tlenek żelaza (E172), dwutlenek tytanu .
 - Tusz drukarski: czarny tlenek żelaza (E172), glikol propylenowy, szelak.

Jak wygląda lek Odomzo i co zawiera opakowanie

Kapsułki Odomzo 200 mg są różowe i nieprzeźroczyste. Kapsułki opatrzone są napisem „SONIDEGIB 200MG” i „NVR”.

Lek Odomzo jest dostępny w perforowanych blistrach podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 10 x 1 kapsułkę. Lek jest dostępny w opakowaniach po 10 i 30 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

W ramach Programu Zapobiegania Cięży w związku z leczeniem produktem leczniczym Odomzo wszyscy pacjenci otrzymają:

- Broszurę dla Pacjenta
- Kartę Pacjenta ułatwiającą pamiętanie o przyjęciu leku

Należy zapoznać się z tymi dokumentami w celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji.