

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Odomzo 200 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg sonidegibu (ako fosfát).

### Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula obsahuje 38,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Nepriehľadná ružová tvrdá kapsula obsahujúca biely až takmer biely prášok s granulami, s označením „NVR“ vytlačeným čiernym atramentom na viečku a označením „SONIDEGIB 200MG“ vytlačeným čiernym atramentom na tele.

Veľkosť kapsuly je „Size #00“ (rozmery 23,3 x 8,53 mm).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Odomzo je indikované na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým bazocelulárnym karcinómom (BCC), u ktorých nie je vhodná chirurgická alebo radiačná liečba.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odomzo má predpisovať len lekár špecialista so skúsenosťami s liečbou vo schválenej indikácii alebo má liečba prebiehať pod jeho dohľadom.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg sonidegibu užívaných perorálne.

Liečba má pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyvinú neprijateľné príznaky toxicity.

*Úprava dávky pri zvýšení kreatínfosfokinázy (CK) a nežiaducich reakciách súvisiacich so svalmi*  
Zvýšenie CK a nežiaduce reakcie súvisiace so svalmi si môžu vyžadovať dočasné prerušenie podávania a/alebo zníženie dávky Odomza.

Tabuľka 1 zhrňa odporúčania pre prerušenie podávania a/alebo zníženie dávky Odomza ako opatrenia pri symptomatických zvýšeníach CK a nežiaducich udalostiach súvisiacich so svalmi (napr. myalgii, myopatii a/alebo spazme).

**Tabuľka 1 Odporúčané úpravy dávky a opatrenia pri symptomatických zvýšeníach CK a nežiaducich reakciách súvisiacich so svalmi**

Závažnosť zvýšenia CK	Úpravy dávky* a odporúčané opatrenia
<p>1. stupeň [zvýšenie CK &gt;ULN – 2,5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pokračovať v liečbe rovnakou dávkou a raz týždenne kontrolovať hladiny CK až do úpravy na východiskovú hodnotu, následne raz mesačne stanoviť CK. Sledovať zmeny príznakov súvisiacich so svalmi až do úpravy na východiskovú hodnotu.</li> <li>• Pravidelne kontrolovať funkciu obličiek (sérový kreatinín) a zabezpečiť dostatočnú hydratáciu pacienta.</li> </ul>
<p>2. stupeň <b>bez</b> poruchy funkcie obličiek (sérový Cr ≤ULN) [zvýšenie CK &gt;2,5 x ULN - 5 x ULN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu a raz týždenne kontrolovať hladiny CK až do úpravy na východiskovú hodnotu.</li> <li>• Sledovať zmeny príznakov súvisiacich so svalmi až do úpravy na východiskovú hodnotu. Po úprave obnoviť liečbu s rovnakou dávkou a následne raz mesačne stanoviť CK.</li> <li>• Pravidelne kontrolovať funkciu obličiek (sérový kreatinín) a zabezpečiť dostatočnú hydratáciu pacienta.</li> <li>• Ak sa príznaky objavia znovu, prerušiť liečbu až do úpravy na východiskovú hodnotu. Obnoviť liečbu dávkou 200 mg sonidegibu každý druhý deň a dodržiavať rovnaké odporúčania pre sledovanie. Ak príznaky pretrvávajú napriek podávaniu každý druhý deň, zvážiť ukončenie liečby.</li> </ul>
<p>3. alebo 4. stupeň <b>bez</b> poruchy funkcie obličiek (sérový Cr ≤ULN) [3. stupeň (zvýšenie CK &gt;5 x ULN - 10 x ULN)] [4. stupeň (zvýšenie CK &gt;10 x ULN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu a raz týždenne kontrolovať hladiny CK až do úpravy na východiskovú hodnotu. Sledovať zmeny príznakov súvisiacich so svalmi až do úpravy na východiskovú hodnotu.</li> <li>• Pravidelne kontrolovať funkciu obličiek (sérový kreatinín) a zabezpečiť dostatočnú hydratáciu pacienta.</li> <li>• Ak <b>nedošlo k poruche</b> funkcie obličiek a CK sa upravila na východiskovú hodnotu, zvážiť obnovenie liečby dávkou 200 mg každý druhý deň. Po opätovnom podaní sonidegibu kontrolovať hladiny CK počas 2 mesiacov raz týždenne a následne raz mesačne.</li> </ul>

<p>2.,3. alebo 4. stupeň s poruchou funkcie obličiek (sérový Cr &gt;ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ak <b>došlo k poruche</b> funkcie obličiek, prerušiť liečbu, zabezpečiť dostatočnú hydratáciu pacienta a vyhodnotiť iné sekundárne príčiny poruchy funkcie obličiek.</li> <li>• Kontrolovať CK a hladiny sérového kreatinínu raz týždenne až do úpravy na východiskovú hodnotu. Sledovať zmeny príznakov súvisiacich so svalmi až do úpravy na východiskovú hodnotu.</li> <li>• Ak sa hladiny CK a sérového kreatinínu upraví na východiskovú hodnotu, zvážiť obnovenie liečby dávkou 200 mg každý druhý deň a stanovovať hladiny CK počas 2 mesiacov raz týždenne a následne raz mesačne; inak ukončiť liečbu natrvalo.</li> </ul>
--	--

\* Uvedené odporúčania pre úpravu dávky vychádzajú z Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03, vypracované National Cancer Institute (USA). CTCAE je štandardizovaná klasifikácia nežiaducich udalostí, ktorá sa používa pri hodnotení liekov na liečbu rakoviny.

Cr: kreatinín; ULN: horná hranica normálneho rozmedzia

#### Iné úpravy dávky

Zvládnutie závažných alebo neprijateľných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prechodné prerušenie podávania (s následným znížením dávky, alebo bez neho) alebo ukončenie podávania.

Keď je potrebné prerušiť podávanie, zvážte opätovné začatie liečby Odomzom v rovnakej dávke po ústupe nežiaducej reakcie na  $\leq 1$ . stupeň.

Ak je potrebné znížiť dávku, potom sa dávka má znížiť na 200 mg každý druhý deň. Ak sa tá istá nežiaduca reakcia vyskytne po zmene na podávanie každý druhý deň a nezmierni sa, zvážte ukončenie liečby Odomzom.

Nástup plného účinku prerušenia podávania alebo úpravy dávky sonidegibu sa pri niekoľkých nežiaducich reakciách pre dlhý polčas sonidegibu všeobecne očakáva po niekoľkých týždňoch (pozri časť 5.2).

#### Trvanie liečby

V klinických štúdiách liečba Odomzom pokračovala do progresie choroby alebo neprijateľných príznakov toxicity. Prerušenia liečby až do 3 týždňov boli povolené na základe individuálnej znášanlivosti.

Prínos pokračujúcej liečby sa má pravidelne vyhodnocovať, pričom optimálne trvanie liečby sa líši u každého individuálneho pacienta.

#### Osobitné populácie

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Sonidegib sa nesledoval v osobitnej farmakokinetickej štúdii u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Podľa dostupných údajov je vylúčovanie sonidegibu obličkami zanedbateľné. Analýza farmakokinetiky populácie ukázala, že ľahká alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemala významný vplyv na zdanlivý klírens (CL/F) sonidegibu, čo naznačuje, že úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná (pozri časť 5.2). Nie sú dostupné žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Starší pacienti (≥65 rokov)*

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov vo veku 65 rokov a starších nenaznačujú, že by u týchto pacientov bola potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Odomza u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s bazocelulárnym karcinómom neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Odomzo sa užíva perorálne. Kapsuly sa musia prehltnúť celé. Nesmú sa hrýzť alebo drviť. Kapsuly sa nesmú otvárať vzhľadom na riziko teratogenity (pozri časť 5.3).

Odomzo sa musí užívať najmenej dve hodiny po jedle a najmenej jednu hodinu pred nasledujúcim jedlom na zabránenie zvýšeného rizika nežiaducich reakcií dôsledkom zvýšenej expozície sonidegibu pri užívaní s jedlom (pozri časť 5.2). Ak počas liečby dôjde k vracaniu, nie je povolené opakované podanie pacientovi pred nasledujúcou plánovanou dávkou.

Ak sa dávka vynechá, má sa užiť čo najskôr, ako sa to zistí, pokiaľ od plánovaného času užitia neuplynulo viac ako šesť hodín; v takom prípade má pacient počkať a užiť nasledujúcu plánovanú dávku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a dojčenie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Ženy vo fertillnom veku, ktoré nekonajú v súlade s Programom prevencie gravidity pri Odomze (pozri časti 4.4 a 4.6).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Nežiaduce reakcie súvisiace so svalmi

V pivotnej štúdií fázy II sa pozorovali svalové spazmy, myalgia, myopatia a prípady zvýšenia CK. U väčšiny pacientov liečených Odomzom 200 mg denne, ktorí mali zvýšenie CK 2. alebo vyššieho stupňa, sa svalové príznaky objavili ešte pred zvýšením CK. U väčšiny pacientov sa svalové príznaky a zvýšenie CK po vhodných opatreniach upravili.

Všetci pacienti, ktorí začínajú liečbu Odomzom, musia byť informovaní o riziku nežiaducich reakcií súvisiacich so svalmi, vrátane možnej rabdomyolýzy. Musia byť poučení, aby okamžite hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť, citlivosť na dotyk alebo slabosť svalov, ktoré sa objavia počas liečby Odomzom, alebo ak príznaky pretrvávajú po prerušení liečby.

Hladiny CK sa majú skontrolovať pred začiatkom liečby a aj neskôr, pokiaľ je to klinicky indikované, napr. ak sú hlásené príznaky súvisiace so svalmi. Ak sa zistí klinicky významné zvýšenie CK, je potrebné vyšetriť funkciu obličiek (pozri časť 4.2).

Majú sa dodržiavať odporúčania pre úpravu dávky alebo prerušenie podávania (pozri časť 4.2). Pri zvýšení CK vysokého stupňa sa má v súlade s lokálnymi štandardnými liečebnými postupmi a odporúčaniami pre liečbu ako opatrenie zväziť podporná liečba zahŕňajúca dostatočnú hydratáciu.

Ak sa Odomzo užíva v kombinácii s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť potenciálne riziko vzniku toxických účinkov na svaly (napr. inhibítory CYP3A4, chlorochín, hydroxychlorochín, deriváty fibrátov, penicilamín, zidovudín, niacín a inhibítory HMG-CoA-reduktázy), pacienti majú byť

starostlivo sledovaní pre príznaky súvisiace so svalmi (pozri časť 4.5).

Pacienti s neuromuskulárnymi poruchami (napr. zápalové myopatie, muskulárna dystrofia, amyotrofická laterálna skleróza, spinálna muskulárna atrofia) musia byť starostlivo sledovaní vzhľadom na zvýšené riziko toxických účinkov na svaly.

### Embryofetálna smrť alebo ťažké vrodené defekty

Keď sa Odomzo podáva gravidným ženám, môže zapríčiniť smrť embrya/fétu alebo ťažké vrodené defekty. V súlade s jeho mechanizmom účinku sa v štúdiách na zvieratách zistilo, že sonidegib je teratogénny a fetotoxický. Ženy užívajúce Odomzo nesmú byť gravidné alebo otehotnieť počas liečby a počas 20 mesiacov od skončenia liečby.

### Kritériá definujúce ženu vo fertilnom veku

Žena vo fertilnom veku je v Programe prevencie gravidity pri Odomze definovaná ako sexuálne zrelá žena, ktorá

- mala menštruáciu kedykoľvek počas predchádzajúcich 12 po sebe nasledujúcich mesiacov,
- nepodstúpila hysterektómiu alebo obojstrannú ooforektómiu, alebo nemá lekárom potvrdené trvalé predčasné zlyhanie ovárií,
- nemá genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agenézu uteru,
- je amenoreická následkom liečby rakoviny vrátane liečby Odomzom.

### Poradenstvo

#### Pre ženy vo fertilnom veku

Odomzo je kontraindikované u žien vo fertilnom veku, ktoré nekonajú v súlade s Programom prevencie gravidity pri Odomze. Žena vo fertilnom veku musí chápať, že:

- Odomzo predstavuje riziko teratogenity pre nenarodené dieťa.
- Nesmie užívať Odomzo, ak je gravidná alebo plánuje otehotnieť.
- Musí mať negatívny výsledok testu na graviditu, vykonaného zdravotníckym pracovníkom počas 7 dní pred začiatkom liečby Odomzom.
- Musí mať každý mesiac negatívny výsledok testu na graviditu počas liečby, aj keď je amenoreická.
- Nesmie otehotnieť počas užívania Odomza a počas 20 mesiacov od poslednej dávky.
- Musí byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.
- Musí počas užívania Odomza používať 2 odporúčané metódy antikoncepcie (pozri časť „Antikoncepcia“ nižšie a časť 4.6), pokiaľ sa nezaviaže, že nebude mať pohlavný styk (abstinencia).
- Musí informovať svojho lekára, ak sa počas liečby a počas 20 mesiacov od poslednej dávky vyskytne niečo z uvedeného:
  - otehotnie alebo si z akejkoľvek príčiny myslí, že môže byť tehotná,
  - vynechala jej očakávaná menštruácia,
  - prestala používať antikoncepciu, pokiaľ sa nezaviaže, že nebude mať pohlavný styk (abstinencia),
  - potrebuje zmeniť antikoncepciu.
- Nesmie dojčiť počas užívania Odomza a počas 20 mesiacov od poslednej dávky.

#### Pre mužov

Sonidegib môže prechádzať do semena. Aby sa zabránilo novej expozícii u plodu počas gravidity, pacient musí chápať, že:

- Odomzo predstavuje riziko teratogenity pre nenarodené dieťa, ak má nechránený pohlavný styk s gravidnou ženou.
- Musí vždy používať odporúčanú antikoncepciu (pozri časť „Antikoncepcia“ nižšie a časť 4.6).
- Bude informovať svojho lekára, ak jeho partnerka otehotnie počas jeho liečby Odomzom alebo počas 6 mesiacov od jeho poslednej dávky.

### Pre zdravotníckych pracovníkov

Zdravotnícki pracovníci musia poučiť pacientov, aby pochopili a akceptovali všetky podmienky Programu prevencie gravidity pri Odomze.

### Antikoncepcia

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať dve metódy odporúčanej antikoncepcie, vrátane jednej vysoko účinnej metódy a jednej bariérovej metódy, počas užívania Odomza a počas 20 mesiacov od ukončenia liečby (pozri časť 4.6).

#### Muži

Pacienti, vrátane tých, ktorí podstúpili vazektómiu, musia vždy používať pri pohlavnom styku s partnerkou kondóm (so spermicídnu látkou, ak je dostupný) počas užívania Odomza a počas 6 mesiacov od ukončenia liečby (pozri časti 4.6 a 5.3).

### Testovanie na graviditu

U žien vo fertilnom veku musí zdravotnícky pracovník počas 7 dní pred začiatkom liečby Odomzom a raz mesačne počas liečby overiť ich stav testom na graviditu. Testy na graviditu majú mať podľa lokálnej dostupnosti minimálnu citlivosť 25 mIU/ml. V prípade gravidity sa liečba nesmie začať. Ak ku gravidite dôjde počas liečby, podávanie Odomza sa musí okamžite ukončiť (pozri časť 5.3). Pacientky, u ktorých sa počas liečby Odomzom vyskytne amenorea, majú počas trvania liečby pokračovať v každomesačnom testovaní na graviditu.

### Obmedzenia predpisovania a výdaja ženám vo fertilnom veku

Prvé predpísanie a výdaj Odomza sa má uskutočniť počas 7 dní od testu na graviditu s negatívnym výsledkom. Predpisovanie Odomza má byť obmedzené na 30 dní liečby, pričom na pokračovanie v liečbe je potrebný nový lekársky predpis.

### Edukačný materiál

Aby sa zdravotníckym pracovníkom a pacientom pomohlo zabrániť expozícii embrya a fétu Odomzu, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne edukačné materiály (Program prevencie gravidity pri Odomze), ktoré zdôraznia potenciálne riziká spojené s užívaním lieku.

### Darcovstvo krvi

Pacienti majú byť poučení, aby počas užívania Odomza a počas najmenej 20 mesiacov od skončenia liečby nedarovali krv.

### Darovanie spermií

Pacienti nemajú darovať spermie počas užívania Odomza a počas najmenej 6 mesiacov od skončenia liečby.

### Predčasná fúzia epifýz

U pediatrických pacientov vystavených inhibítorom dráhy Hedgehog (Hh) bola hlásená predčasná fúzia epifýz. V niektorých prípadoch po vysadení lieku fúzia postupovala (pozri časť 4.8).

### Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP (napr. rifampicínom, karbamazepínom alebo fenytoínom), pretože nemožno vylúčiť riziko znížených koncentrácií v plazme a zníženej účinnosti sonidegibu (pozri aj časť 4.5).

## Skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC)

U pacientov s pokročilým BCC je zvýšené riziko vzniku cuSCC. U pacientov s pokročilým BCC liečených Odomzom boli hlásené prípady cuSCC. Nezistilo sa, či cuSCC súvisí s liečbou Odomzom. Preto majú byť všetci pacienti počas užívania Odomza rutinne sledovaní a cuSCC sa má liečiť v súlade so štandardmi starostlivosti.

## Ďalšie bezpečnostné opatrenia

Pacientov treba poučiť, aby tento liek nikdy nedali nikomu inému. Všetky kapsuly, ktoré na konci liečby zostanú nepoužité, má pacient ihneď zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami (napr. vrátiť kapsuly lekárnikovi alebo lekárovi).

## Pomocné látky

Kapsuly Odomzo obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Sonidegib sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4 a súbežné podávanie silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4 môže významne zvýšiť alebo znížiť koncentrácie sonidegibu.

### Látky, ktoré môžu zvýšiť koncentráciu sonidegibu v plazme

U zdravých osôb súčasné podanie jednorazovej dávky 800 mg sonidegibu s ketokonazolom (200 mg dvakrát denne počas 14 dní), silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo AUC sonidegibu 2,25-násobne a  $C_{max}$  1,49-násobne v porovnaní s podaním samotného sonidegibu. Na základe simulácie, dlhšie súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (napr. viac ako 14 dní) bude mať za následok viacnásobné zmeny expozície sonidegibu. Ak je potrebné súbežné použitie silného inhibítora CYP3A, dávka sonidegibu sa má znížiť na 200 mg každý druhý deň. Silné inhibítory CYP3A zahŕňajú okrem iného ritonavir, sachinavir, telitromycín, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol a nefazodón. Pacientov, ktorí užívajú niektorý z týchto liekov súbežne so sonidegibom, je potrebné dôsledne sledovať pre nežiaduce účinky.

### Látky, ktoré môžu znížiť koncentráciu sonidegibu v plazme

U zdravých osôb súčasné podanie jednorazovej dávky 800 mg sonidegibu s rifampicínom (600 mg denne počas 14 dní), silným induktorom CYP3A, znížilo AUC sonidegibu o 72 % a  $C_{max}$  o 54 % v porovnaní s podaním samotného sonidegibu. Súbežné podávanie sonidegibu so silnými induktormi CYP3A znižuje koncentráciu sonidegibu v plazme. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A; vrátane, ale nie výlučne karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu, rifabutínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Ak sa musí použiť silný induktor CYP3A4 súbežne so sonidegibom, má sa zväziť zvýšenie dennej dávky sonidegibu na 400-800 mg. Na základe farmakokinetických údajov sa predpokladá, že touto dávkou sonidegibu sa dosiahne AUC v rozmedzí, ktoré sa pozoruje bez induktorov, ak súbežné podávanie induktora netrvá viac ako 14 dní. Dlhšia súbežná liečba induktorom sa neodporúča, pretože sa zníži expozícia sonidegibu, čo môže znížiť jeho účinnosť. Dávka sonidegibu užívaná pred začatím liečby silným induktorom sa má použiť znovu, ak sa podávanie silného induktora skončí.

Výsledky klinickej štúdie preukázali zmenu v expozícii sonidegibu (32 % a 38% pokles v AUC a  $C_{max}$ ) po súčasnom podaní jednorazovej dávky Odomza 200 mg s ezomeprazolom (inhibítor protónovej pumpy) 40 mg denne počas 6 dní u zdravých osôb. Táto interakcia sa neočakáva ako klinicky významná.



## Účinky sonidegibu na iné lieky

Sonidegib je *in vitro* kompetitívny inhibítor CYP2B6 a CYP2C9. Avšak výsledky štúdie liekových interakcií u pacientov s rakovinou preukazujú, že systémová expozícia bupropiónu (substrát CYP2B6) a warfarínu (substrát CYP2C9) sa nemení, keď sa podávajú súbežne so sonidegibom. Sonidegib je tiež inhibítor proteínu rezistencie karcinómu prsníka (BCRP) (IC<sub>50</sub> ~1,5 μM). Pacientov, ktorí súbežne užívajú substráty transportérov BCRP, je potrebné starostlivo sledovať pre nežiaduce reakcie na liek. Je potrebné vyhnúť sa látkam, ktoré sú substrátmi BCRP s úzkym terapeutickým indexom (napr. metotrexát, mitoxantrón, irinotekán, topotekán).

## Látky, ktoré môžu zhoršovať nežiaduce reakcie súvisiace so svalmi

U pacientov užívajúcich Odomzo, ktorí užívajú aj lieky zvyšujúce riziko toxických účinkov súvisiacich so svalmi, môže byť v dôsledku prekryvajúcich sa profilov toxicity vyššie riziko vzniku nežiaducich reakcií súvisiacich so svalmi. Ak sa vyvinú svalové príznaky, je potrebné pacientov dôsledne sledovať a zvážiť úpravu dávky.

V pivotnom skúšaní fázy II užívalo 12 (15,2 %) pacientov liečených Odomzom 200 mg súbežne aj inhibítory HMG-CoA-reduktázy (9 užívalo pravastatín, 3 užívali iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy vrátane rosuvastatínu a simvastatínu). Z týchto pacientov malo 7 (58,3 %) svalové príznaky do 1. stupňa, zatiaľ čo 43 (64,1 %) pacientov, ktorí neužívali inhibítory HMG-CoA-reduktázy, malo príznaky až do 3. stupňa. U žiadneho z pacientov užívajúcich inhibítory HMG-CoA-reduktázy nedošlo k zvýšeniu CK 3./4. stupňa, na rozdiel od 6 (9,0 %) pacientov, ktorí neužívali inhibítory HMG-CoA-reduktázy.

## Interakcie s jedlom

Biologická dostupnosť sonidegibu sa zvyšuje v prítomnosti jedla (pozri časť 5.2). Odomzo sa musí užívať najmenej dve hodiny po jedle a najmenej jednu hodinu pred nasledujúcim jedlom.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na riziko embryofetálnej smrti alebo ťažkých vrodených defektov spôsobených sonidegibom ženy užívajúce Odomzo nesmú byť gravidné alebo otehotnieť počas liečby a počas 20 mesiacov od skončenia liečby (pozri časť 4.4).

Odomzo je kontraindikované u žien vo fertilnom veku, ktoré nekonajú v súlade s Programom prevencie gravidity pri Odomze (pozri časť 4.3).

### V prípade gravidity alebo vynechania menštruácie

Ak pacientka otehotnie, vynechá jej menštruácia alebo má z akéhokoľvek dôvodu podozrenie, že môže byť gravidná, musí to ihneď oznámiť svojmu ošetrojúcemu lekárovi.

Pretrvávajúca neprítomnosť menštruácie počas liečby Odomzom sa až do medicínskeho vyhodnotenia a potvrdenia má považovať za prejav gravidity.

### Antikoncepcia pre mužov a ženy

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia byť schopné dodržiavať účinné opatrenia brániace otehotneniu. Počas užívania Odomza a počas 20 mesiacov od poslednej dávky musia používať dve metódy odporúčanej antikoncepcie, vrátane jednej vysoko účinnej metódy a jednej bariérovej metódy. Ženy vo fertilnom veku, ktoré majú nepravidelnú menštruáciu alebo nemajú menštruáciu, musia dodržiavať všetky odporúčania týkajúce sa účinnej antikoncepcie.

### Muži

Nie je známe, či spermie obsahujú sonidegib. Muži nemajú splodiť dieťa alebo darovať spermie počas užívania Odomza a počas najmenej 6 mesiacov od skončenia liečby. Pacienti, vrátane tých, ktorí podstúpili vazektómiu, musia vždy používať počas pohlavného styku s partnerkou kondóm (so spermicídnu látkou, ak je dostupný) počas užívania Odomza a počas 6 mesiacov od poslednej dávky, aby sa predišlo prípadnej expozícii u plodu počas gravidity.

### Odporúčajú sa nasledujúce formy vysoko účinných metód:

- Sterilizácia vajíčkovodov
- Vazektómia
- Intrauterinné teliesko (IUD)

### Odporúčajú sa nasledujúce bariérové metódy:

- Akýkoľvek mužský kondóm (so spermicídnu látkou, ak je dostupný)
- Pesar (so spermicídnu látkou, ak je dostupný)

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití sonidegibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu a fetotoxicitu (pozri časť 5.3). Odomzo je kontraindikované počas gravidity.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa sonidegib vylučuje do ľudského mlieka. Pretože sú možné závažné nežiaduce reakcie na sonidegib u dojčených novorodencov/deťí, napr. závažné vývinové defekty, ženy nesmú dojčiť počas užívania Odomza a počas 20 mesiacov od ukončenia liečby (pozri časť 5.3).

### Fertilita

Údaje zo štúdií na potkanoch a psoch ukazujú, že liečba Odomzom môže ireverzibilne oslabiť mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3). V klinických štúdiách sa okrem toho u žien vo fertílno m veku pozorovala amenorea (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby Odomzom je potrebné prediskutovať so ženami vo fertílno m veku stratégie na zachovanie fertility.

## **4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Odomzo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

Pivotná štúdia fázy II vyhodnotila bezpečnosť Odomza u celkovo 229 dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým BCC. Pacienti boli liečení Odomzom 200 mg denne (n=79) alebo Odomzom 800 mg denne (n=150). Medián trvania liečby bol 11,0 mesiacov u pacientov liečených Odomzom v odporúčanej dávke 200 mg (rozmedzie 1,3 až 41,3 mesiacov). Jedno úmrtie sa vyskytlo počas liečby alebo počas 30 dní od poslednej užitej dávky u pacientov s metastatickým BCC alebo lokálne pokročilým BCC, ktorí užívali Odomzo 200 mg.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami na liek, ktoré sa vyskytli u  $\geq 10$  % pacientov liečených Odomzom 200 mg, boli svalové spazmy, alopecia, dysgeúzia, únava, nauzea, bolesť svalov a kostí, hnačka, pokles telesnej hmotnosti, znížená chuť do jedenia, myalgia, bolesť brucha, bolesť hlavy, bolesť, vracanie a pruritus.

Najčastejšie nežiaduce účinky 3./4. stupňa, ktoré sa vyskytli u  $\geq 2$  % pacientov liečených Odomzom 200 mg, boli únava, pokles telesnej hmotnosti a svalové spazmy.

Pri hlásených nežiaducich reakciách na liek (tabuľka 2) bola frekvencia vyššia u pacientov užívajúcich Odomzo 800 mg ako u pacientov užívajúcich Odomzo 200 mg, okrem bolesti svalov a kostí, hnačky, bolesti brucha, bolesti hlavy a pruritu. Toto platilo aj pre nežiaduce reakcie 3./4. stupňa, okrem únavy.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na liek

Nežiaduce reakcie na liek pri odporúčanej dávke v pivotnom klinickom skúšaní fázy II (tabuľka 2) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov v Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), verzia 18. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Okrem toho zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek vychádza z nasledujúcej konvencie (CIOMS III): veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek pozorované v pivotnom klinickom skúšaní fázy II**

Primárna trieda orgánových systémov Preferovaný názov	Frekvencia všetkých stupňov 200 mg
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Znížená chuť do jedenia	Veľmi časté
Dehydratácia	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Dysgeúzia	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Nauzea	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté
Bolesť brucha	Veľmi časté
Vracanie	Veľmi časté
Dyspepsia	Časté
Zápcha	Časté
Gastroezofágová refluxná porucha	Časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Alopécia	Veľmi časté
Pruritus	Veľmi časté
Exantém	Časté
Abnormálny rast vlasov	Časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Svalové spazmy	Veľmi časté
Bolesť svalov a kostí	Veľmi časté
Myalgia	Veľmi časté
Myopatia [svalová únava a slabosť]	Časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Amenorea*	Veľmi časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Únava	Veľmi časté
Bolesť	Veľmi časté
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Pokles telesnej hmotnosti	Veľmi časté
* Zo 79 pacientov, ktorí dostávali Odomzo 200 mg, bolo 5 žien vo fertílno m veku. Medzi týmito ženami sa amenorea pozorovala u 1 pacientky (20 %).	

### Klinicky významné laboratórne abnormality

Najčastejšie hlásené laboratórne abnormality 3./4. stupňa s incidenciou  $\geq 5\%$  vyskytujúce sa u pacientov liečených Odomzom 200 mg boli zvýšenie lipázy a zvýšenie CK v krvi (tabuľka 3).

**Tabuľka 3 Laboratórne abnormality\***

Laboratórny test	Frekvencia všetkých stupňov 200 mg
<b>Hematologické ukazovatele</b>	
Znížený hemoglobín	Veľmi časté
Znížený počet lymfocytov	Veľmi časté
<b>Biochemické ukazovatele</b>	
Zvýšený sérový kreatinín	Veľmi časté
Zvýšená sérová kreatínfosfokináza (CK)	Veľmi časté
Zvýšená glykémia	Veľmi časté
Zvýšená lipáza	Veľmi časté
Zvýšená alanínaminotransferáza (ALT)	Veľmi časté
Zvýšená aspartátaminotransferáza (AST)	Veľmi časté
Zvýšená amyláza	Veľmi časté
* Na základe najhoršej laboratórnej hodnoty po liečbe bez ohľadu na východiskovú hodnotu, klasifikácia podľa CTCAE verzia 4.03	

### Opis vybraných nežiaducich reakcií na liek

#### Nežiaduce reakcie súvisiace so svalmi vrátane zvýšenia CK

U pacientov liečených sonidegibom je svalová toxicita klinicky najvýznamnejším hláseným vedľajším účinkom a predpokladá sa, že je to skupinový účinok inhibítorov signálnej dráhy Hedgehog (Hh). Svalové spazmy boli v pivotnej štúdii fázy II najčastejšími nežiaducimi reakciami „súvisiacimi so svalmi“ a boli hlásené u menej pacientov v skupine Odomza 200 mg (54 %) ako v skupine Odomza 800 mg (69 %).

Zvýšenie CK v krvi 3./4. stupňa bolo hlásené u 8 % pacientov užívajúcich Odomzo 200 mg. U väčšiny pacientov, ktorí mali zvýšenie CK 2. alebo vyššieho stupňa, sa svalové príznaky objavili pred zvýšením CK. U týchto pacientov bol medián času do zvýšenia laboratórnych hodnôt CK na 2. a vyšší stupeň závažnosti 12,9 týždňov (rozmedzie 2 až 39 týždňov) od začiatku liečby Odomzom a medián času do úpravy (na normu alebo 1. stupeň) bol 12 dní (95 % IS, 8 až 14 dní).

Svalové príznaky a zvýšenie CK nad 10x ULN, vyžadujúce intravenózne podanie tekutín, sa vyskytli u jedného pacienta užívajúceho Odomzo 200 mg v porovnaní so 6 pacientmi užívajúcimi Odomzo 800 mg.

V pivotnej štúdii fázy II sa nepotvrdili žiadne hlásené prípady rabdomyolýzy (definovanej ako hladiny CK >10-násobné v porovnaní s hodnotou pred liečbou alebo východiskovou hodnotou, alebo >10x ULN, ak nebola udaná východisková hodnota, plus 1,5-násobné zvýšenie kreatinínu v sére v porovnaní s hodnotou pred liečbou alebo východiskovou hodnotou). Potvrdil sa však jeden hlásený prípad u pacienta liečeného Odomzom 800 mg v nepivotnej štúdii.

#### Amenorea

V pivotnej štúdii fázy II sa počas liečby Odomzom 200 mg alebo 800 mg raz denne vyskytla amenorea u 2 (14,3 %) zo 14 žien vo fertilnom veku alebo vo fertilnom veku po sterilizácii podviazaním vajíčkovodov.

#### Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti u pediatrických pacientov je založené na údajoch od 16 dospelých a 60 pediatrických pacientov zo štúdie CLDE225X2104 a 16 dospelých a 2 pediatrických pacientov zo

štúdie CLDE225C2301. Medián trvania expozície sonidegibu počas štúdie X2104 bol 97 dní (rozsah od 34 do 511 dní) pre dospelých pacientov a 55 dní (rozsah 2 až 289 dní) pre pediatrických pacientov. Medián trvania expozície sonidegibu počas štúdie C2301 bol 2,8 mesiaca (rozsah od 0,4 do 33,2 mesiaca) pre dospelých pacientov a 3,5 mesiaca (rozsah 1,3 až 5,7 mesiaca) pre pediatrických pacientov.

Toxicita sonidegibu, ako je pozorovaná v štúdiách C2301 a X2104 u dospelých, bola v súlade s už známou toxicitou súvisiacou s liečbou u dospelých pacientov s bazocelulárnym karcinómom. Toxicita súvisiaca so sonidegibom hlásená u pediatrických pacientov bola podobná ako výsledky hlásené u dospelých, s výnimkami zníženej incidencie svalovej toxicity (napr. zvýšenie CK pozorované u 16,7 % pediatrických pacientov v porovnaní s 50 % dospelých v štúdiu X2104) a pozorovania dopadu na postnatálny vývoj, najmä pri predĺženom vystavení (hlásené ako prípady poškodenia epifyzeálnych platničiek článkov prstov, kondenzácie oblasti rastovej platničky subchondrálnej kosti kolena, poškodenia distálnej rastovej chrupavky femuru, chondropatie a vyštrbeného zubu).

#### Predčasná fúzia epifýz

U pediatrických pacientov liečených sonidegibom boli počas klinických štúdií hlásené tri prípady (jeden prípad poranenia chrupavky, jeden prípad epifyzeálnej poruchy a jeden prípad epifyzeálnej zlomeniny) porúch epifyzeálnej rastovej platničky. Príčinnú súvislosť so sonidegibom však nemožno preukázateľne stanoviť. U pediatrických pacientov vystavených inhibítorom dráhy Hh (Hedgehog) bola hlásená predčasná fúzia epifýz. Odomzo sa nesmie podávať pediatrickým pacientom, pretože u tejto populácie nebola stanovená jeho bezpečnosť ani účinnosť.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

### **4.9 Predávkovanie**

Odomzo sa v štúdiách so stupňovaním dávky podávalo v dávkach až do 3 000 mg perorálne raz denne. Vo všetkých prípadoch predávkovania majú byť pacienti starostlivo sledovaní pre nežiaduce udalosti a má sa im poskytnúť primeraná podporná starostlivosť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, iné antineoplastiká, ATC kód: L01XJ02

#### Mechanizmus účinku

Sonidegib je perorálne biologicky dostupný inhibítor signálnej dráhy Hh. Viaže sa na Smoothened (Smo), molekulu podobnú receptoru viazanú na proteín G, ktorá pozitívne reguluje dráhu Hh a napokon aktivuje a uvoľňuje transkripčné faktory onkogénu spojeného s gliómom (GLI), ktorý indukuje transkripciu cieľových génov Hh podieľajúcich sa na proliferácii, diferenciácii a prežívaní. Aberantná signalizácia Hh sa dávala do súvislosti s patogenézou viacerých typov rakoviny vrátane bazocelulárneho karcinómu (BCC). Sonidegib viažuci sa na Smo bude inhibovať signalizáciu Hh a následne blokovat' transdukcii signálu.

#### Farmakodynamické účinky

Analýza QTc a plazmatickej koncentrácie sonidegibu ukázala, že horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti pre nárast QTc bola nižšia ako 5 msec pri  $C_{max}$  v rovnovážnom stave pri denných dávkach 800 mg, ktoré vedú k 2,3-násobnej plazmatickej expozícii v porovnaní

s odporúčanou dávkou 200 mg. Preto sa pri terapeutických dávkach Odomza neočakáva klinicky významné predĺženie QTc. Okrem toho sa plazmatické koncentrácie sonidegibu vyššie ako tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutických dávkach, nespájali s arytmiami alebo torsades de pointes ohrozujúcimi život.

Odpoveď nádoru nezávisela od dávky Odomza alebo od plazmatickej koncentrácie v rozmedzí dávok 200 mg až 800 mg.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy II s dvoma veľkosťami dávky Odomza (200 mg alebo 800 mg raz denne) sa vykonala s 230 pacientmi, ktorí mali buď lokálne pokročilý bazocelulárny karcinóm (laBCC) (n=194), alebo metastatický bazocelulárny karcinóm (mBCC) (n=36). Z týchto 230 pacientov malo 16 diagnózu Gorlinovho syndrómu (15 laBCC a 1 mBCC). Dospelí (vo veku  $\geq 18$  rokov) pacienti s laBCC alebo mBCC, u ktorých nebola vhodná rádioterapia, chirurgický zákrok alebo iná lokálna liečba, boli randomizovaní na podávanie Odomza buď 200 mg, alebo 800 mg denne až do progresie choroby alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v štúdiu bol podiel objektívnych odpovedí podľa modifikovaných kritérií pre hodnotenie odpovede pri solídnych nádoroch (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, mRECIST) u pacientov s laBCC a RECIST 1.1 u pacientov s mBCC, ktoré sa stanovili centrálnym posúdením. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali trvanie odpovede, čas do odpovede nádoru a prežívanie bez progresie (PFS) podľa mRECIST u pacientov s laBCC a RECIST 1.1 u pacientov s mBCC, stanovené centrálnym posúdením.

Kompozitná celková odpoveď nezávislej posudzovacej komisie u pacientov s laBCC zahŕňala centrálné vyhodnotené snímky MRI, digitálne klinické fotografie a histopatológiu podľa mRECIST. Viaceré biopsie sa pri laBCC odoberali vždy, keď hodnotenie odpovede bolo sťažené prítomnosťou ulcerácie lézie, cystou a/alebo zjazvením/fibrózou. Odpoveď nádoru v MRI sa vyhodnocovala podľa RECIST 1.1. Odpoveď na digitálnej klinickej fotografii sa hodnotila podľa upravených kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) [čiastočná odpoveď (PR): pokles súčtu kolmých priemerov (SPD) lézie o  $\geq 50$  %; kompletná odpoveď (CR): zmiznutie všetkých lézií; progredujúca choroba: nárast SPD lézií o  $\geq 25$  %]. Pri zloženej kompletnej odpovedi museli všetky metódy použité pri hodnotení preukázať neprítomnosť nádoru.

Z 230 randomizovaných pacientov bolo 79 pacientov zadelených do skupiny Odomza 200 mg. Z týchto 79 pacientov bolo 66 (83,5 %) pacientov s laBCC (37 [46,8 %] s agresívnym histologickým nálezom a 29 [36,7 %] s neagresívnym histologickým nálezom) a 13 (16,5 %) pacientov s mBCC. Medián veku všetkých pacientov užívajúcich Odomzo 200 mg bol 67 rokov (59,5 % bolo vo veku  $>65$  rokov), 60,8 % bolo mužov a 89,9 % belochov.

Väčšina pacientov (laBCC 74 %, mBCC 92 %) podstúpila v minulosti liečbu vrátane chirurgického zákroku (laBCC 73 %, mBCC 85 %), rádioterapie (laBCC 18 %, mBCC 54 %) a antineoplastických terapií (laBCC 23 %, mBCC 23 %).

Kľúčové výsledky účinnosti podľa centrálného posúdenia a hodnotenia lokálnym skúšajúcim lekárom sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4 Prehľad účinnosti podľa centrálneho posúdenia a hodnotenia lokálnym skúšajúcim lekárom pre FAS<sup>a</sup>**

	Odomzo 200 mg	
	Centrálne laBCC N=66	Lokálny skúšajúci lekár laBCC N=66
<b>Podiel objektívnych odpovedí, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
95 % IS	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
<b>Najlepšia celková odpoveď, n (%)</b>		
Kompletná odpoveď	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Čiastočná odpoveď	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabilizácia choroby	23 (34,8)	13 (19,7)
Progresia choroby	1 (1,5)	1 (1,5)
Neznáma	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Čas do odpovede nádoru (mesiace)</b>		
Medián	4,0	2,5
95 % IS	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
<b>Trvanie odpovede</b>		
Počet udalostí*	11	22
Počet cenzorovaných	26	25
Medián (mesiace)	26,1	15,7
95 % IS	(NE)	(12,0; 20,2)
Pravdepodobnosť bez udalosti (%), (95 % IS)		
6 mesiacov	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 mesiacov	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 mesiacov	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
<b>Prežívanie bez progresie</b>		
Počet udalostí*	16	28
Počet cenzorovaných	50	38
Medián (mesiace)	22,1	19,4
95 % IS	(NE)	(16,6; 23,6)
Pravdepodobnosť prežívania bez progresie (%), (95 % IS)		
6 mesiacov	94,8 (84,6; 98,3)	94,8 (84,7; 98,3)
12 mesiacov	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)

<sup>a</sup> Kompletný súbor pre analýzu zahŕňal všetkých randomizovaných pacientov (populácia, ktorá sa má liečiť).

<sup>b</sup> Pri použití len negatívneho histologického nálezu na definovanie CR medzi pacientmi, ktorí majú aspoň PR podľa inej metódy (MRI alebo fotografia), bol podiel CR 21,2 %.

\*Udalosť znamená progresiu choroby alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny.

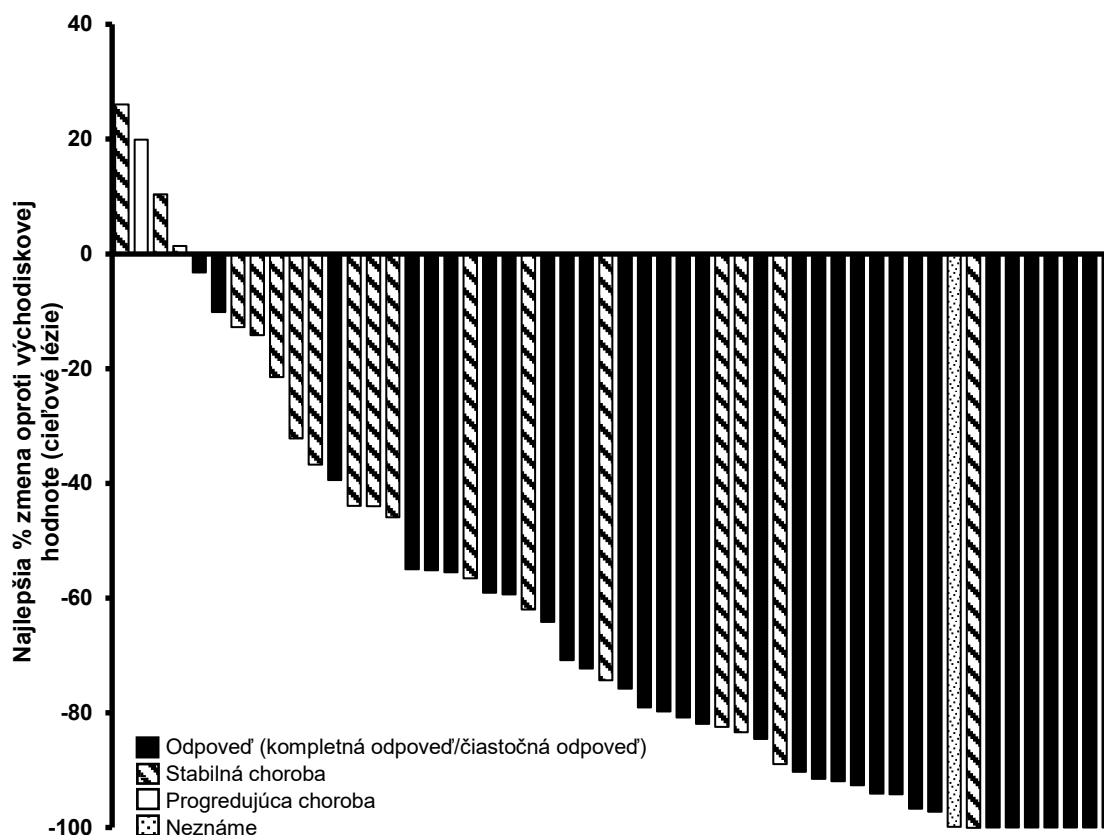
FAS: Kompletný súbor pre analýzu

IS: interval spoľahlivosti

NE: nedá sa odhadnúť

Obrázok 1 zobrazuje najlepšiu zmenu veľkosti cieľovej lézie pre každého pacienta s laBCC pri dávke 200 mg podľa centrálneho posúdenia.

**Obrázok 1 Najlepšia zmena cieľových lézií u pacientov s laBCC oproti východiskovej hodnote podľa centrálneho posúdenia pre FAS**



Výsledky hlásené pacientmi sa vyhodnotili ako výskumný cieľový ukazovateľ podľa dotazníka o kvalite života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30) a jeho špecifického modulu pre rakovinu v oblasti hlavy a krku (H&N35).

U väčšiny pacientov došlo k stabilizácii a/alebo zlepšeniu príznakov súvisiacich s chorobou, bežných aktivít a zdravotného stavu. Čas do zhoršenia podľa vopred špecifikovaných škál PRO (zodpovedá zhoršeniu o >10 bodov bez následného zlepšenia) sa v podstate zhodoval s odhadovaným PFS.

V pivotnom klinickom skúšaní 29,1 % pacientov ukončilo účasť pre nežiaduce reakcie, ktoré boli väčšinou nezávažné alebo stredne závažné (pozri časť 4.8).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Odomzom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre bazocelulárny karcinóm (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Účinnosť a bezpečnosť sonidegibu bola skúmaná v dvoch klinických štúdiách, ktorých sa zúčastnilo spolu 62 pediatických pacientov. Štúdia CLDE225X2104 bola štúdia sonidegibu fázy I/II u pediatických pacientov s rekurentným alebo refraktérnym meduloblastómom alebo inými tumormi potenciálne závislými od signálnej dráhy hedgehog (Hh) a dospelých pacientov s rekurentným alebo refraktérnym meduloblastómom. Štúdia CLDE225C2301 bola multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia fázy II účinnosti a bezpečnosti perorálneho sonidegibu u pacientov s relapsom meduloblastómu aktivovaným Hh. Výsledky preukazujú, že chýba významná účinnosť, napriek stratégii obohatenia



zameranej na meduloblastóm aktivovaný Hh.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po podaní jednorazovej dávky Odomza (100 mg až 3 000 mg) bez jedla pacientom s rakovinou bol medián času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie ( $T_{max}$ ) 2 až 4 hodiny. Sonidegib vykazoval zväčšenia AUC a  $C_{max}$  úmerné dávke v rozmedzí dávok od 100 mg do 400 mg, ale menej ako dávke úmerné zväčšenia nad 400 mg. Podľa analýzy farmakokinetiky populácie sa nepreukázala zmena klirensu pri opakovanom podávaní a odhadovaná akumulácia v rovnovážnom stave predstavovala 19-násobok bez ohľadu na dávku. Rovnovážny stav sa dosahoval približne po 4 mesiacoch od začiatku užívania sonidegibu. Priemerná  $C_{trough}$  v rovnovážnom stave pri 200 mg bola u pacientov s rakovinou 830 ng/ml (rozmedzie 200 až 2 400 ng/ml). V porovnaní so stavom nalačno sa pri dávke Odomza 800 mg zvýšili  $C_{max}$  7,8-násobne a AUC 7,4-násobne, keď sa dávka podala s jedlom s vysokým obsahom tukov. V porovnaní so stavom nalačno sa pri dávke Odomza 200 mg zvýšili  $C_{max}$  2,8-násobne a AUC 3,5-násobne, keď sa dávka podala s ľahkým jedlom. V porovnaní so stavom nalačno sa pri dávke Odomza 200 mg zvýšili  $C_{max}$  1,8-násobne a AUC 1,6-násobne, keď sa dávka podala 2 hodiny po užití mierne ťažkého jedla. Pri užití mierne ťažkého jedla 1 hodinu po podaní dávky Odomza 200 mg bola preukázaná podobná expozícia v porovnaní so stavom nalačno.

### Distribúcia

Na základe analýzy farmakokinetiky populácie 351 pacientov, ktorí dostali perorálne dávky Odomza v rozmedzí dávok od 100 mg do 3 000 mg, bol zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave ( $V_{ss}/F$ ) 9 170 litrov. Koncentrácia sonidegibu v koži bola v rovnovážnom stave 6-krát vyššia ako v plazme.

Sonidegib sa vo veľkej miere viazal na bielkoviny ľudskej plazmy (ľudský sérový albumín a kyslý alfa-1-glykoproteín) *in vitro* (>97 %), a väzba nezávisela od koncentrácie od 1 ng/ml do 2 500 ng/ml.

Podľa údajov *in vitro* nie je sonidegib substrátom P-gp, BCRP alebo proteínu multirezistencie 2 (MRP2). Sonidegib neinhiboval pri klinicky významných koncentráciách apikálne efluxné transportéry, P-gp alebo MRP2, hepatálne transportéry vychytávania OATP1B1 alebo OATP1B3, obličkové transportéry vychytávania organických aniónov OAT1 a OAT3, alebo transportéry vychytávania organických kationov OCT1 alebo OCT2.

### Biotransformácia

Sonidegib sa primárne metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Nezmenený sonidegib predstavoval 36 % cirkulujúcej rádioaktivity a hlavný cirkulujúci metabolit (45 % expozície pôvodnej látky) identifikovaný v plazme je produktom hydrolýzy sonidegibu a je farmakologicky neaktívny. Všetky metabolity sa považovali za 4- až 90-krát menej účinné ako sonidegib.

### Eliminácia

Sonidegib a jeho metabolity sa eliminujú primárne pečeňou, pričom 93,4 % podanej dávky sa našlo v stolici a 1,95 % v moči. Nezmenený sonidegib v stolici predstavoval 88,7 % podanej dávky a v moči nebol zistiteľný. Polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) sonidegibu odhadovaný na základe modelovania farmakokinetiky populácie bol približne 28 dní.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Farmakokinetika sonidegibu sa skúmala u osôb s ľahkou (trieda A podľa Childa-Pugha; n=8), stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha; n=8) alebo ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha, n=9) poruchou funkcie pečene a u 8 zdravých osôb s normálnou funkciou pečene.  $C_{max}$  sonidegibu bola po

jednorazovej perorálnej dávke 800 mg o 20 % nižšia pri ľahkej a o 21 % nižšia pri stredne ťažkej a 60% pri ťažkej poruche funkcie pečene v porovnaní s normálnou funkciou pečene.  $AUC_{inf}$  sonidegibu boli nižšie o 40 %, 22 % a 8 %, v uvedenom poradí.  $AUC_{last}$  bola o 35 % nižšia pri ľahkej poruche funkcie pečene, o 14 % vyššia pri stredne ťažkej poruche funkcie pečene a o 23% nižšia pri ťažkej poruche pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na systémovú expozíciu sonidegibu sa neskúmal. Keďže sonidegib sa nevylučuje obličkami, neočakáva sa zmena systémovej expozície u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Analýza farmakokinetiky populácie nezistila významný vplyv funkcie obličiek (klírens kreatinínu >27 ml/min) na zdanlivý klírens (CL/F) sonidegibu, čo naznačuje, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

#### Vplyv veku, telesnej hmotnosti a pohlavia

Analýzy farmakokinetiky populácií nepreukázali klinicky významný vplyv veku (testované rozmedzie od 20-93 rokov, priemer 61 rokov), telesnej hmotnosti (testované rozmedzie 42-181 kg, priemer 77 kg), pohlavia, alebo klírnsu kreatinínu (testované rozmedzie 27,3-290 ml/min, priemer 92,9 ml/min) na systémovú expozíciu sonidegibu.

#### Vplyv etnickej príslušnosti

Pri jednorazovej dávke 200 mg bola u zdravých Japoncov  $C_{max}$  sonidegibu 1,56-násobne vyššia a  $AUC_{inf}$  1,68-násobne vyššia ako hodnoty pozorované u zdravých belochov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Sonidegib sa vyhodnotil u potkanov a psov.

#### Všeobecná toxikológia

Väčšina nežiaducich účinkov sonidegibu sa môže pripísať jeho farmakologickému mechanizmu účinku na vývinové dráhy, pričom účinky u potkanov a psov boli podobné. Väčšina účinkov sa vyskytla blízko plánovaných expozícií u ľudí. Tieto účinky pozorované pri klinicky významných expozíciách zahŕňajú uzavretie kostných rastových štrbín, vplyv na rastúce zuby, účinky na samčie a samičí reprodukčný systém, atrofiu vlasových folikulov s alopeciou, gastrointestinálnu toxicitu s poklesom telesnej hmotnosti a účinky na lymfatické uzliny. Pri expozíciách podstatne vyšších, ako je klinická expozícia, boli ďalším cieľovým orgánom obličky.

#### Karcinogenéza a mutagenéza

Štúdie karcinogenity sa so sonidegibom nevykonali, ale sonidegib nebol genotoxický v štúdiách *in vitro* a *in vivo*.

#### Reprodukčná a vývinová toxicita

Pri sonidegibe sa preukázala fetotoxicita u králikov, čo sa prejavilo abortom a/alebo úplnou resorpciou plodov, a teratogenita, ktorá spôsobila ťažké malformácie pri veľmi nízkej expozícii. Teratogénne účinky zahŕňali malformácie stavcov, distálnych častí končatín a prstov, ťažké kraniofaciálne malformácie a iné závažné defekty pozdĺž stredovej línie. Fetotoxicita u králikov sa pozorovala aj pri veľmi nízkej expozícii u matiek. Pri nízkej expozícii bola znížená fertilita u samíc potkana. U samecov potkana, ktorým sa podával sonidegib, expozícia približne 2-násobná oproti klinickej expozícii neovplyvnila samčiu fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

krospovidón typu A  
monohydrát laktózy  
stearát horečnatý  
poloxamér 188  
koloidný oxid kremičitý  
laurylsíran sodný

#### Telo kapsuly

želatína  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)

#### Atrament na potlač

čierny oxid železitý (E172)  
propylénglykol (E1520)  
šelak

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 x 1 tvrdá kapsula v perforovaných PCTFE/PVC/Al blistroch s jednotlivými dávkami.

Každé balenie obsahuje buď 10, alebo 30 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1030/001

EU/1/15/1030/002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. augusta 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20 máj 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie správ PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Ak sa dátumy predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti a aktualizovaného RMP zhodujú, môžu sa predložiť súčasne.

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku na trh sa držiteľ rozhodnutia o registrácii v každom členskom štáte dohodne s príslušnou národnou autoritou na nasledovnom:

- Národná časť priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi
- Metodika zberu informácií o použití Odomza a dodržiavaní a účinnosti farmakovigilačného programu týkajúceho sa gravidity
- Formát a obsah materiálov určených zdravotníckym pracovníkom a pacientom

Držiteľ rozhodnutia o registrácii rozošle v čase uvedenia lieku na trh list s priamou komunikáciou so zdravotníckymi pracovníkmi, ktorá má obsahovať nasledovné:

- Základný text schválený CHMP

- Osobitné národné požiadavky dohodnuté s príslušnou národnou autoritou, ktoré sa týkajú:
  - distribúcie lieku
  - opatrení, ktorými sa zabezpečí, že pred predpísaním a vydaním Odomzo pacientovi sa urobili všetky potrebné kroky

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude trvale zabezpečovať, aby sa všetkým lekárom, ktorí môžu predpisovať Odomzo, poskytlo nasledovné:

- Informácia o lieku
- Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov
- Karta s upozoreniami pre zdravotníckych pracovníkov
- Edukačný materiál pre pacientov
- Karta s upozoreniami pre pacientov

Edukačný materiál o Odomze pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Stručné základné údaje o Odomze, jeho schválené indikácie a dávkovanie
- Požiadavka informovať pacientov o rizikách teratogenity spojených s Odomzom a o nutnosti zabrániť expozícii plodu
- Opis programu prevencie gravidity a zaradenie pacientov do kategórií podľa pohlavia a možnosti otehotnieť
- Informácia o odporúčaných formách antikoncepcie u žien aj u mužov
- Povinnosti zdravotníckeho pracovníka pri predpisovaní Odomza
- Upozornenia týkajúce sa bezpečnosti pre ženy vo fertilnom veku
- Upozornenia týkajúce sa bezpečnosti pre mužov
- Požiadavky v prípade gravidity
- Informovanie pacientov o tom, že nesmú darovať krv počas liečby Odomzom a počas najmenej 20 mesiacov od ich poslednej dávky
- Kontrolný zoznam pre zdravotníckeho pracovníka, ktorým sa zabezpečí, že pacientom sa poskytnú patričné poučenie
- Požiadavka zabezpečiť, aby všetci pacienti vyplnili a podpísali Formulár potvrdzujúci poučenie o Odomze, ktorý má byť súčasťou edukačného materiálu pre zdravotníckych pracovníkov
- Hlásenie nežiaducich udalostí

Edukačný materiál o Odomze pre pacientov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácia pre pacientov o rizikách teratogenity spojených s Odomzom a o nutnosti zabrániť expozícii plodu
- Potreba vhodnej antikoncepcie a definícia vhodnej antikoncepcie
- Národné alebo iné platné osobitné opatrenia pri vydávaní Odomza na lekársky predpis
- Nedať Odomzo inej osobe, ako aj informácia o likvidácii nepotrebného lieku a nutnosť uchovávať kapsuly Odomzo mimo dohľad a dosahu detí
- Pacienti nesmú darovať krv počas liečby Odomzom a počas najmenej 20 mesiacov od ich poslednej dávky
- Pacientky nesmú dojčiť počas liečby a počas najmenej 20 mesiacov od ich poslednej dávky
- Pacient má povedať zdravotníckemu pracovníkovi o akejkoľvek nežiaducej udalosti
- Informácie pre ženy vo fertilnom veku
- Informácie pre mužov

Karta s upozoreniami pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácie pre ženy vo fertilnom veku
- Informácie pre mužov
- Povedať pacientom/pacientkam, aby ihneď oznámili ošetrojúcemu lekárovi podozrenie na graviditu u pacientky alebo partnerky pacienta
- Pripomenúť pacientom, aby na konci liečby vrátili nepoužité kapsuly (likvidácia bude závisieť od národných požiadaviek)
- Pripomenúť pacientom, aby nedarovali krv počas liečby a počas najmenej 20 mesiacov od

poslednej dávky

Karta s upozorneniami pre pacientov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Informácia pre pacientov o rizikách teratogenity spojených s Odomzom a o nutnosti zabrániť expozícii plodu
- Nedarovať krv počas liečby a počas najmenej 20 mesiacov od poslednej dávky
- Informácie pre ženy vo fertilnom veku
- Informácie pre mužov
- Vrátiť nepoužité kapsuly na konci liečby (likvidácia bude závisieť od národných požiadaviek)
- Kontaktné telefónne čísla pre prípad núdze



**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Odomzo 200 mg tvrdé kapsuly  
sonidegib

**2. LIEČIVO**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg sonidegibu (ako fosfát).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrde kapsuly

10 x 1 tvrdá kapsula  
30 x 1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na vnútorné použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Kapsuly nedrhte, neotvárajte a nehryzte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Riziko závažných vrodených chýb.  
Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.  
Musíte dodržiavať pokyny uvedené v Programe prevencie gravidity pri Odomze.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1030/001	10 tvrdých kapsúl
EU/1/15/1030/002	30 tvrdých kapsúl

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Odomzo 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Odomzo 200 mg kapsuly  
sonidegib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Odomzo 200 mg tvrdé kapsuly sonidegib

Odomzo môže spôsobiť ťažké vrodené chyby. Môže spôsobiť smrť dieťaťa pred narodením alebo krátko po narodení. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Musíte dodržiavať pokyny týkajúce sa antikoncepcie, ktoré sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

#### **Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Odomzo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Odomzo
3. Ako užívať Odomzo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Odomzo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Odomzo a na čo sa používa**

##### **Čo je Odomzo**

Odomzo obsahuje liečivo sonidegib. Je to liek proti rakovine.

##### **Na čo sa používa Odomzo**

Odomzo sa používa na liečbu dospelých, ktorí majú druh rakoviny kože nazývaný bazocelulárny karcinóm. Používa sa, ak sa rakovina rozšírila v mieste vzniku a nedá sa liečiť chirurgicky alebo ožarovaním.

##### **Ako Odomzo účinkuje**

Normálny rast buniek riadia rôzne chemické signály. U pacientov s bazocelulárnym karcinómom dochádza ku zmenám génov, ktoré ovládajú časť tohto procesu známeho ako „dráha hedgehog“. Vysiela signály, ktoré spôsobujú nekontrolované množenie rakovinových buniek. Účinkom Odomza sa tento proces zablokuje, čím sa zabráni rakovinovým bunkám rásť a tvoriť nové bunky.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Odomzo**

Prečítajte si podrobné pokyny, ktoré vám dal lekár, najmä údaje o účinkoch Odomza na nenarodené deti.

Pozorne si prečítajte a dodržujte pokyny uvedené v brožúre pre pacientov a v karte s upozorneniami pre pacientov, ktoré vám dal lekár.

## Neužívajte Odomzo

- ak ste alergický na sonidegib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná. Odomzo môže spôsobiť poškodenie alebo smrť vášho nenarodeného dieťaťa (pozri časť „Tehotenstvo“).
- ak dojčíte. Nie je známe, či Odomzo môže prejsť do materského mlieka a poškodiť vaše dieťa (pozri časť „Dojčenie“).
- ak môžete otehotnieť, ale nemôžete alebo nechcete dodržiavať potrebné opatrenia na zabránenie otehotneniu, ktoré sú uvedené v Programe prevencie gravidity pri Odomze.

Neužívajte Odomzo, ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka. Ak si nie ste ničím istý/istá, pred užitím Odomza sa porozprávajte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Viac informácií o vyššie uvedených bodoch možno nájsť v častiach „Tehotenstvo“, „Dojčenie“, „Plodnosť“ a „Antikonцепcia pre ženy a mužov“.

## Upozornenia a opatrenia

- Odomzo môže spôsobiť svalové ťažkosti. Ak ste v minulosti mali svalové kŕče alebo slabosť, alebo ak užívate iné lieky, povedzte o tom lekárovi predtým, ako užitete Odomzo. Niektoré lieky (napríklad lieky používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu) môžu zvýšiť riziko ťažkostí so svalmi. Ak vás počas liečby Odomzom budú bolieť svaly, alebo pocítite nevysvetliteľné svalové kŕče alebo slabosť, **okamžite** o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Lekár vám možno bude musieť zmeniť dávku, alebo vašu liečbu dočasne alebo natrvalo ukončiť.
- Počas liečby Odomzom a počas 20 mesiacov od jej skončenia nesmiete darovať krv.
- Ak ste muž, nesmiete darovať spermie kedykoľvek počas liečby a počas 6 mesiacov od poslednej dávky.
- Lekár bude pravidelne kontrolovať, či vám na koži nevznikol iný druh rakoviny nazvaný kožný skvamocelulárny karcinóm (SCC). Nie je známe, či SCC môže súvisieť s liečbou Odomzom. Obvykle sa tento druh rakoviny vyskytuje na koži poškodenej slnkom, nešíri sa a možno ho liečiť. Ak spozorujete akékoľvek zmeny na koži, povedzte o tom lekárovi.
- Tento liek nikdy nedajte nikomu inému. Nepoužité kapsuly vráťte po skončení vašej liečby. Porozprávajte sa s lekárom alebo lekárnikom o tom, kam vrátiť kapsuly.

## Krvné testy počas liečby Odomzom

Lekár vám bude robiť krvné testy pred liečbou a pravdepodobne aj počas liečby. Týmito testami, ktorými sa v krvi stanoví hladina enzýmu nazvaného kreatínfosfokináza, sa vyšetrí stav vašich svalov.

## Deti a dospelávajúci (mladší ako 18 rokov)

Odomzo sa nemá používať u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov. V skúšaníach tohto lieku sa pozorovali problémy s rastúcimi zubami a kosťami. U detí a dospelávajúcich môže Odomzo spôsobiť zastavenie rastu kostí. K tomuto môže dôjsť aj po ukončení liečby.

## Iné lieky a Odomzo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov vydávaných bez lekárskeho predpisu a liekov rastlinného pôvodu. Odomzo môže ovplyvňovať účinok niektorých liekov. Niektoré iné lieky tiež môžu ovplyvňovať účinok Odomza alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť jeho vedľajších účinkov.

Lekára alebo lekárnika upozorníte najmä vtedy, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky, napríklad statíny a fibráty, používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu a tukov
- vitamín B3, známy aj ako niacín
- lieky, napríklad metotrexát, mitoxantrón, irinotekán alebo topotekán, používané na liečbu niektorých druhov rakoviny alebo iných chorôb, napríklad závažných ťažkostí s kĺbmi (reumatoidná artritída) a psoriázy
- lieky, napríklad telitromycín, rifampicín alebo rifabutín, používané na liečbu bakteriálnych infekcií



- lieky, napríklad ketokonazol (netýka sa šampónov a krémov), itrakonazol, posakonazol alebo vorikonazol, používané na liečbu hubových infekcií
- lieky, napríklad chlorochín a hydroxychlorochín, používané na liečbu parazitárnych infekcií, ako aj iných chorôb, napríklad reumatoidnej artritídy alebo lupus erythematosus
- lieky, napríklad ritonavir, sachinavir alebo zidovudín, používané na liečbu AIDS alebo HIV
- lieky, napríklad karbamazepín, fenytoín alebo fenobarbital, používané na liečbu akútnych záchvatov kŕčov
- liek nazvaný nefazodón, používaný na liečbu depresie
- liek nazvaný penicilamín, používaný na liečbu reumatoidnej artritídy
- ľubovník bodkovaný (známy tiež ako *Hypericum perforatum*), liek rastlinného pôvodu používaný na liečbu depresie.

Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného alebo ak si tým nie ste istý, poraďte sa pred užitím Odomza s lekárom alebo lekárnikom.

Tieto lieky sa majú počas liečby Odomzom používať opatrne, alebo bude potrebné sa im úplne vyhnúť. Ak niektorý z nich užívate, možno vám lekár bude musieť predpísať iný liek.

Ak vám počas liečby Odomzom predpíšu ďalší liek, ktorý ste predtým neužívali, tiež o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Tehotenstvo**

Neužívajte Odomzo, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť počas liečby alebo počas 20 mesiacov od skončenia liečby. Ak otehotníte alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, okamžite prestaňte užívať Odomzo a porozprávajte sa so svojim lekárom. Odomzo môže spôsobiť ťažké vrodené chyby alebo smrť vášho nenarodeného dieťaťa. Podrobné pokyny (Program prevencie gravidity pri Odomze), ktoré vám dal lekár, obsahujú najmä údaje o účinkoch Odomza na nenarodené deti.

### **Dojčenie**

Nedoďte počas liečby alebo počas 20 mesiacov od skončenia liečby. Nie je známe, či Odomzo môže prejsť do materského mlieka a poškodiť vaše dieťa.

### **Plodnosť**

Odomzo môže mať vplyv na plodnosť mužov a žien. Ak plánujete mať v budúcnosti dieťa, porozprávajte sa s lekárom.

### **Antikoncepcia pre ženy a mužov**

#### Ženy

Pred začiatkom liečby Odomzom sa opýtajte svojho lekára, či môžete otehotnieť, a to aj vtedy, keď už nemávate menštruáciu (menopauza). Je dôležité overiť si u lekára, či je riziko, že by ste mohli otehotnieť.

Ak môžete otehotnieť:

- musíte urobiť opatrenia, aby ste počas užívania Odomza neotehotneli,
- počas užívania Odomza musíte používať 2 metódy antikoncepcie, jednu vysoko účinnú metódu a jednu bariérovú metódu (pozri príklady nižšie),
- túto antikoncepciu musíte používať aj naďalej počas 20 mesiacov od skončenia užívania Odomza, pretože stopy liečiva ešte dlho ostávajú v tele.

Lekár sa s vami porozpráva o tom, ktorá metóda antikoncepcie je pre vás najlepšia.

Musíte použiť jednu vysoko účinnú metódu, napríklad:

- vnútromaternicové teliesko (IUD)
- chirurgickú sterilizáciu.

Musíte používať aj jednu bariérovú metódu, napríklad:

- prezervatív (s látkou, ktorá ničí spermie, ak je dostupný)

- pesar (s látkou, ktorá ničí spermie, ak je dostupný).

Lekár vám urobí tehotenský test:

- najviac 7 dní pred začatím liečby - aby bolo isté, že už nie ste tehotná
- každý mesiac počas liečby.

Počas liečby a počas 20 mesiacov od skončenia liečby okamžite povedzte lekárovi, ak:

- si myslíte, že antikoncepcia z akéhokoľvek dôvodu nebola účinná
- ste prestali mať menštruáciu
- ste prestali používať antikoncepciu
- potrebujete zmeniť antikoncepciu.

### Muži

Počas užívania Odomza používajte prezervatív (so spermicídnu látkou (ktorá ničí spermie), ak je dostupný) vždy, keď máte pohlavný styk s partnerkou, a to aj vtedy, ak ste podstúpili vazektómiu (sterilizáciu). Musíte v tom pokračovať ešte počas 6 mesiacov od skončenia liečby.

Ak vaša partnerka otehotnie počas vašej liečby Odomzom alebo počas 6 mesiacov od skončenia vašej liečby, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.

Počas liečby a počas 6 mesiacov od skončenia liečby nesmiete darovať spermie.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nie je pravdepodobné, že Odomzo ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak si nie ste istý, poraďte sa s lekárom.

### **Odomzo obsahuje laktózu**

Odomzo obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Odomzo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Užívanie tohto lieku**

Odporúčaná dávka je 200 mg (1 kapsula) denne.

- Nejedzte 2 hodiny pred užitím Odomza a 1 hodinu po ňom.
- Užívajte kapsulu každý deň približne v rovnakom čase. Pomôže vám to zapamätať si, kedy užiť liek.
- Kapsulu prehltnite celú. Kapsulu neotvárajte, nehryzte a nedrvte. Zabráňte akémukoľvek kontaktu s obsahom kapsuly. Mohlo by to mať škodlivé účinky

Nemeňte dávku bez toho, aby ste sa o tom porozprávali s lekárom. Neprekračujte odporúčanú dávku predpísanú lekárom. Ak po prehltnutí kapsuly budete vracať, neužite ďalšie kapsuly až do vašej najbližšej plánovanej dávky.

### **Ako dlho užívať Odomzo**

Pokračujte v užívaní Odomza tak dlho, ako vám povie lekár. Ak máte otázky o tom, ako dlho Odomzo užívať, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### **Ak užijete viac Odomza, ako máte**

Ak užijete viac Odomza, ako máte, alebo ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď to povedzte lekárovi alebo choďte do nemocnice. Zoberte si so sebou liek, obal lieku a túto informáciu pre používateľa.

### **Ak zabudnete užiť Odomzo**

Ak zabudnete užiť dávku Odomza, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak uplynulo viac ako 6 hodín od času, keď ste si dávku mali vziať, túto dávku vynechajte a potom užite ďalšiu dávku v plánovanom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Odomzo**

Neprestaňte užívať Odomzo bez toho, aby ste sa o tom najprv porozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Odomzo môže spôsobiť ťažké vrodené chyby. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť (pozri „Tehotenstvo“, „Dojčenie“, „Plodnosť“ a „Antikoncepcia pre ženy a mužov“ v časti 2. tejto informácie).

Ak spozorujete čokoľvek z uvedeného, prestaňte užívať Odomzo a ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy alergickej reakcie:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- silné svrbenie kože s červenými vyrážkami alebo vystúpenými hrčkami.

### **Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné**

Ak spozorujete čokoľvek z uvedeného, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- silné svalové kŕče, bolesť alebo slabosť svalov. Môžu to byť prejavy rabdomyolýzy, pri ktorej dochádza k rozpadu svalového tkaniva.
- tmavý moč, znížené množstvo moču alebo zastavenie tvorby moču. Môžu to byť prejavy toho, že sa vám rozpadajú svalové vlákna, čo poškodzuje obličky.

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky**

Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- svalové kŕče, bolesť svalov, bolesť kostí, väzov a šliach
- vynechanie menštruácie
- hnačka alebo pálenie záhy
- znížená chuť do jedenia
- bolesť hlavy
- porucha vnímania chuti alebo čudná chuť v ústach
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- vracanie
- svrbenie
- vypadávanie vlasov
- únava
- bolesť
- pokles telesnej hmotnosti.

**Časté:** môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- žalúdočná nevoľnosť alebo porucha trávenia

- zápcha
- vyrážky
- abnormálny rast vlasov
- smäd, málo vytvoreného moču, pokles telesnej hmotnosti, suchá červená koža, podráždenosť (možný príznak nedostatku tekutín v tele, označovaného ako dehydratácia).

Počas liečby Odomzom sa u vás môžu vyskytnúť **abnormálne výsledky krvných testov**. Môžu lekára upozorniť na možné zmeny vo fungovaní niektorých častí vášho tela, napríklad:

- vysoké hladiny nasledujúcich enzýmov: kreatínfosfokináza (funkcia svalov), lipáza a/alebo amyláza (funkcia podžalúdovej žľazy), alanínaminotransferáza (ALT) a/alebo aspartátaminotransferáza (AST) (funkcia pečene)
- vysoká hladina kreatinínu (funkcia obličiek)
- vysoká hladina cukru v krvi (označovaná ako hyperglykémia)
- nízka hladina hemoglobínu (je potrebný na prenos kyslíka krvou)
- nízky počet bielych krviniek.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti lieku.

## 5. Ako uchovávať Odomzo

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Odomzo obsahuje

- Liečivo je sonidegib (ako fosfát). Každá kapsula obsahuje 200 mg sonidegibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Obsah kapsuly: krospondón typu A, monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Odomzo obsahuje laktózu“), stearát horečnatý, poloxamér 188, koloidný oxid kremičitý, laurylsíran sodný.
  - Telo kapsuly: želatína, oxid železitý, červený (E172), oxid titaničitý (E171).
  - Atrament na potlač: oxid železitý, čierny (E172), propylénglykol (E1520), šelak.

### Ako vyzerá Odomzo a obsah balenia

Kapsuly Odomzo 200 mg sú ružové a nepriehľadné. Je na nich vytlačené „SONIDEGIB 200MG“ a „NVR“.

Odomzo sa dodáva v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami, ktoré obsahujú 10 x 1 kapsulu. Dostupné sú veľkosti balenia s 10 a 30 kapsulami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

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

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

### **Ísland**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

### **Slovenská republika**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Sími: +31 23 568 55 01

Tel: +31 23 568 55 01

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

Ako súčasť Programu prevencie gravidity pri Odomze všetci pacienti dostanú:

- Brožúru pre pacientov
- Kartú s upozoreniami pre pacientov

Ďalšie informácie nájdete v týchto materiáloch.