

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Odomzo 200 mg kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää sonidegibifosfaattia vastaten 200 mg sonidegibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 38,6 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Läpinäkymätön, vaaleanpunainen, kova kapseli, joka sisältää valkoista tai melkein valkoista, rakeista jauhetta ja jonka yläosassa on mustalla musteella merkintä ”NVR” ja runko-osassa mustalla musteella merkintä ”SONIDEGIB 200MG”.

Kapseli on kokoa ”Size #00” (mitat 23,3 x 8,53 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Odomzo on tarkoitettu hoidoksi aikuispotilaille, joilla on paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä, eikä kuratiivinen leikkaus tai sädehoito ole mahdollinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Odomzoa saa käyttää vain hyväksytyn käyttöaiheen hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräämänä tai valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 200 mg sonidegibia suun kautta kerran vuorokaudessa.

Hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä tai sietämättömän toksisuuden kehittymiseen saakka.

Annoksen muuttaminen kreatiiniinikinaasiarvon kohoamisen ja lihaksiin liittyvien haittavaikutusten yhteydessä

Odomzo-hoidon väliaikainen keskeyttäminen ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos kreatiiniinikinaasiarvo (CK) kohoaa tai ilmenee lihaksiin liittyviä haittavaikutuksia.

Taulukossa 1 on yhteenveto suosituksista, jotka koskevat Odomzo-hoidon keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä oireisen CK-arvon kohoamisen ja lihaksiin liittyvien häiritsevien tapahtumien (kuten myalgian, myopatian ja/tai kouristuksien) hoidossa.

Taulukko 1 Annosmuutoksia ja hoitoa koskevat suositukset, jos oireista CK-arvon kohoamista tai lihaksiin liittyviä häiritseviä vaikutuksia ilmenee

CK-arvon kohoamisen vaikeusaste	Annosmuutokset* ja hoitosuositukset
Aste 1 (CK-arvon suurenema > ULN – 2,5 x ULN)	- Hoitoa jatketaan samalla annoksella ja CK-arvoa seurataan viikoittain, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle, ja kuukausittain sen jälkeen. Lihasoireita seurataan muutosten varalta, kunnes oireet ovat lievittyneet lähtötasolle. - Munuaistoiminta (seerumin kreatiniini) tutkitaan säännöllisesti ja varmistetaan potilaan riittävä nesteytys.
Aste 2, ei munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniini ≤ ULN) (CK-arvon suurenema > 2,5 x ULN – 5 x ULN)	- Hoito keskeytetään ja CK-arvoa seurataan viikoittain, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle. - Lihasoireita seurataan muutosten varalta, kunnes oireet ovat lievittyneet lähtötasolle. Oireiden hävittyä hoitoa jatketaan samalla annoksella, ja CK-arvo mitataan tämän jälkeen kuukausittain. - Munuaistoiminta (seerumin kreatiniini) tutkitaan säännöllisesti ja varmistetaan potilaan riittävä nesteytys. - Jos oireet uusiutuvat, hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lievittyneet lähtötasolle. Sonidegibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 200 mg joka toinen päivä. Noudatetaan samoja seurantasuosituksia. Jos oireet jatkuvat joka toinen päivä tapahtuvasta annosta huolimatta, hoidon lopettamista on harkittava.
Aste 3 tai 4, ei munuaisten vajaatoimintaa (seerumin kreatiniini ≤ ULN) (Aste 3 [CK-arvon suurenema > 5 x ULN – 10 x ULN]) (Aste 4 [CK-arvon suurenema > 10 x ULN])	- Hoito keskeytetään ja CK-arvoa seurataan viikoittain, kunnes arvo on palautunut lähtötasolle. Lihasoireita seurataan muutosten varalta, kunnes oireet ovat lievittyneet lähtötasolle. - Munuaistoiminta (seerumin kreatiniini) tutkitaan säännöllisesti ja varmistetaan potilaan riittävä nesteytys. - Jos munuaistoiminta ei ole heikentynyt ja CK-arvo palautuu lähtötasolle, harkitaan hoidon jatkamista annoksella 200 mg joka toinen päivä. CK-arvo on mitattava viikoittain 2 kuukauden ajan sonidegibihoitoa jatkamisen jälkeen ja sen jälkeen kuukausittain.

Aste 2, 3 tai 4 ja munuaisten vajaatoiminta (seerumin kreatiniini > ULN)	• Jos munuaistoiminta on heikentynyt, hoito keskeytetään, potilaan riittävä nesteytys varmistetaan ja munuaisten vajaatoiminnan muut sekundaariset syyt arvioidaan. • CK-arvoa ja seerumin kreatiniiniarvoa seurataan viikoittain, kunnes arvot ovat palautuneet lähtötasolle. Lihasoireita seurataan muutosten varalta, kunnes oireet ovat lievittyneet lähtötasolle. • Jos CK-arvo ja seerumin kreatiniiniarvo palautuvat lähtötasolle, harkitaan hoidon jatkamista annoksella 200 mg joka toinen päivä ja CK-arvo mitataan viikoittain 2 kuukauden ajan ja kuukausittain sen jälkeen. Muussa tilanteessa hoito lopetetaan pysyvästi.
--	--

* Edellä luetellut annosmuutossuositukset perustuvat National Cancer Institute -instituutin (USA) kehittämään Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin (CTCAE, versio 4.03). CTCAE on standardoitu haattavaikutusluokitus, jota käytetään syöpälääkevalmisteiden arvioinnissa.

ULN: viitealueen yläraja

Muut annosmuutokset

Vaikeiden tai sietämättömien haattavaikutuksien hallinta saattaa vaatia hoidon tilapäistä keskeytystä (joko annoksen pienentämisellä tai saman annoksen jatkamisella) tai lopettamista.

Mikäli hoidon keskeytystä tarvitaan, on harkittava Odomzon jatkamista samalla annoksella kun haattavaikutus on lieventynyt $\leq$ asteelle 1

Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, annos on pienennettävä tasolle 200 mg joka toinen päivä. Odomzo-hoidon lopettamista on harkittava, jos samaa haattavaikutusta esiintyy eikä se lievyt, vaikka on siirrytty joka toinen päivä tapahtuvaan antoon.

Sonidegibin pitkistä puoliintumisajasta johtuen on odotettavissa että sonidegibin annostelun keskeyttämisellä tai annoksen muuttamisella saadaan täysi vaikutus moniin haattavaikutuksiin yleensä vasta muutaman viikon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa Odomzo-hoitoa jatkettiin sairauden etenemiseen tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti. Hoidon keskeytykset 3 viikkoon asti olivat sallittuja yksilöllisen siedettävyyden perusteella.

Hoidon jatkuessa hyötyä tulee arvioida säännöllisesti, koska optimaalinen hoidon kesto vaihtelee jokaisen potilaan kohdalla yksilöllisesti.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Sonidegibia ei ole tutkittu farmakokinetiikkaa koskevassa tutkimuksessa munuaisten vajaatoimintapotilailla. Saatavilla olevien tietojen perusteella munuaisten kautta tapahtuva sonidegibin eliminaatio on mitättömän vähäistä. Populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, että lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi sonidegibin näennäiseen puhdistumaan (CL/F), mikä viittaa siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tehoa ja turvallisuutta koskevia tietoja.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla eivät anna viitteitä siitä, että annoksen muuttaminen olisi tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Odomzon turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten tyvisolusyöpää sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Odomzo otetaan suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella eikä murskata. Kapseleita ei saa avata teratogeenisuusriskin vuoksi (ks. kohta 5.3).

Odomzo otetaan vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen ja vähintään tuntia ennen seuraavaa ateriaa, jotta ennaltaehkäistään haittavaikutuksien kohonnutta riskiä johtuen sonidegibin korkeammasta altistuksesta ruuan kanssa otettuna (ks. kohta 5.2). Jos potilas oksentaa hoitokuurin aikana, potilas ei saa ottaa uutta annosta ennen seuraavaa aikataulun mukaista annosta.

Jos annos jää väliin, potilaan on otettava se heti muistettuaan, ellei aikataulun mukaisesta ottoajasta ole kulunut yli kuutta tuntia. Tässä tapauksessa potilaan on odotettava ja otettava seuraava annos aikataulun mukaisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Naiset, jotka saattavat tulla raskaaksi eivätkä noudata Odomzon raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lihaksiin liittyvät haittavaikutukset

Vaiheen II avaintutkimuksessa havaittiin lihaskouristuksia, myalgiaa, myopatiaa ja CK-arvon kohoamista. Valtaosalla potilaista, jotka saivat Odomzoa 200 mg vuorokaudessa ja joilla ilmeni vähintään asteen 2 CK-arvon kohoamista, esiintyi lihasoireita ennen CK-arvon kohoamista. Useimmilla potilailla lihasoireet ja CK-arvojen kohoaminen lievittyivät asianmukaisella hoidolla.

Kaikille Odomzo-hoidon aloittaville potilaille on kerrottava lihaksiin liittyvien haittavaikutusten riskistä mukaan lukien rhabdomyolyyisin mahdollisuus. Heitä on neuvottava ilmoittamaan viipymättä mistä tahansa Odomzo-hoidon aikana esiintyvistä selittämättömistä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta tai jos oireet jatkuvat hoidon päätyttyä.

CK-arvo on tutkittava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan, esimerkiksi jos lihaksiin liittyviä oireita ilmoitetaan. Jos kliinisesti huomattavaa CK-arvon kohoamista havaitaan, munuaistoiminta on määritettävä (ks. kohta 4.2).

Annoksen muuttamista ja hoidon keskeyttämistä koskevia suosituksia on noudatettava (ks. kohta 4.2). Jos suuriasteista CK-arvon kohoamista ilmenee, elintoimintoja tukevaa hoitoa mukaan lukien riittävää nesteytystä on harkittava paikallisten hoitokäytäntöstandardien ja hoitosuosittelujen mukaisesti.

Potilaita on seurattava tarkasti lihaksiin liittyvien oireiden varalta, jos Odomzoa käytetään yhdessä

tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka saattavat suurentaa mahdollista lihastoksisuuden riskiä (esim. CYP3A4:n estäjät, klorokiini, hydroksiklorokiini, fibraattijohdokset, penisillamiini, tsidovudiini, niasiini ja HMG-CoA-reduktaasin estäjät) (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on hermo-lihassairaus (esim. tulehduksellinen myopatia, lihasdystrofia, amyotrofinen lateraaliskleroosi, spinaalinen lihasatrofia), häntä on seurattava huolellisesti suurentuneen lihastoksisuuden riskin takia.

Alkio- ja sikiökuolemat ja vaikeat kehityshäiriöt

Odomzon anto raskauden aikana voi aiheuttaa alkio- tai sikiökuoleman tai vaikean kehityshäiriön. Eläinkokeissa sonidegibin on osoitettu olevan vaikutusmekanismin perusteella teratogeeninen ja sikiötoksinen. Odomzoa käyttävät naiset eivät saa olla raskaana eivätkä tulla raskaaksi hoidon aikana eivätkä 20 kuukauteen hoidon päätyttyä.

Kriteerit, joilla määritellään nainen, joka voi tulla raskaaksi

Naisella, joka voi tulla raskaaksi, tarkoitetaan Odomzo-valmisteen raskaudenehkäisyohjelmassa sukukypsää naista, joka täyttää seuraavat ehdot:

- kuukautiset milloin tahansa edeltävän yhtäjaksoisen 12 kuukauden jakson aikana
- anamneesissa ei kohdunpoistoa, molempien munasarjojen poistoa eikä lääkärin vahvistamaa pysyvää ennenaikaista munasarjatoiminnan lakkaamista
- ei XY-genotyyppiä, Turnerin oireyhtymää eikä kohdun ageneesiä
- syöpähoitojen jälkeinen amenorrea, Odomzo-hoito mukaan lukien.

Neuvonta

Nainen, joka voi tulla raskaaksi

Odomzo on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä noudata Odomzon raskaudenehkäisyohjelmaa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on ymmärrettävä seuraavat seikat:

- Odomzo aiheuttaa sikiölle teratogeenisen riskin.
- Odomzoa ei saa ottaa, jos hän on raskaana tai suunnittelee raskautta.
- Terveystoimenpiteiden tekemistä raskaustestistä on saatava negatiivinen tulos Odomzo-hoidon aloittamista edeltävien 7 vuorokauden aikana.
- Raskaustestistä on saatava negatiivinen tulos joka kuukausi hoidon aikana siinäkin tapauksessa, että kuukautiset ovat jääneet pois.
- Hän ei saa tulla raskaaksi Odomzon käytön aikana eikä 20 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta.
- Hänen on pystyttävä noudattamaan tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita.
- Hänen on käytettävä kahta suositeltavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta ”Raskauden ehkäisy” jäljempänä ja kohta 4.6) Odomzo-hoidon aikana, ellei hän sitoudu pidättäytymään yhdynnöistä (selibaatti).
- Hänen on kerrottava terveydenhuoltohenkilöstölle, jos jokin seuraavista ilmenee hoidon aikana tai 20 kuukauden kuluessa viimeisen annoksen jälkeen:
 - hän tulee raskaaksi tai epäilee jostain syystä olevansa raskaana.
 - kuukautiset eivät tule odotetusti.
 - hän lopettaa ehkäisyn käytön, ellei ole sitoutunut pidättäytymään yhdynnöistä (selibaatti).
 - ehkäisymenetelmää on vaihdettava.
- Hän ei saa imettää Odomzo-valmisteen käytön aikana eikä 20 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta.

Miehet

Sonidegibi voi erittyä siemennesteeseen. Mahdollisen raskaudenaikaisen sikiöaltistuksen välttämiseksi miespotilaan on ymmärrettävä seuraavat seikat:

- Odomzo aiheuttaa sikiölle teratogeenisen riskin, jos hän on suojaamattomassa yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa.

- Hänen on aina käytettävä suositeltua ehkäisyä (ks. kohta ”Raskauden ehkäisy” jäljempänä ja kohta 4.6).
- Hänen on kerrottava terveydenhuoltohenkilöstölle, jos naispuolinen seksikumppani tulee raskaaksi hänen Odomzo-hoitonsa aikana tai 6 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta.

Terveydenhuoltohenkilöstö

Terveydenhuoltohenkilöstön on neuvottava potilaita, jotta he ymmärtävät ja huomioivat kaikki Odomzo-valmisteen raskaudenehkäisyohjelman ehdot.

Raskauden ehkäisy

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä kahta suositeltua ehkäisymenetelmää eli yhtä erittäin tehokasta menetelmää ja yhtä estemenetelmää Odomzo-hoidon aikana ja 20 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Miehet

Miespotilaiden on aina käytettävä kondomia (spermisidin kanssa, mikäli saatavilla) ollessaan yhdynnässä naisen kanssa Odomzo-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, vaikka heille olisi tehty vasektomia (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Raskaustestit

Terveydenhuoltohenkilöstön on tehtävä raskaustesti Odomzo-hoidon aloittamista edeltävien 7 päivän aikana ja kuukausittain hoidon aikana naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Raskaustestin herkkyys on oltava vähintään 25 mIU/ml paikallisesta saatavuudesta riippuen. Jos potilas on raskaana, hoitoa ei saa aloittaa. Jos raskaus alkaa hoidon aikana, Odomzon käyttö on lopetettava välittömästi (ks. kohta 5.3). Odomzo-hoidon aikana esiintyville amenorrea-potilaille pitää jatkaa hoidonaikaiset kuukausittaiset raskaustestit.

Määräys- ja toimittamisrajoitukset naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Potilaan on saatava negatiivinen raskaustestitulokset ensimmäistä Odomzo-lääkemääräystä ja lääkkeen toimitusta edeltävien 7 vuorokauden aikana. Odomzo-valmistetta saa määrätä vain 30 vuorokauden ajaksi, ja hoidon jatkaminen edellyttää uutta reseptiä.

Neuvontamateriaali

Jotta terveydenhuoltohenkilöstö ja potilaat voivat välttää alkion ja sikiön Odomzo-altistuksen, myyntiluvan haltija antaa neuvontamateriaaleja (Odomzo-valmisteen raskaudenehkäisyohjelma), joissa kerrotaan tämän lääkevalmisteen käyttöön mahdollisesti liittyvistä riskeistä.

Verenluovutus

Potilaita on neuvottava olemaan luovuttamatta verta Odomzo-hoidon ajan ja vähintään 20 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Siemennesteenluovutus

Miespotilaat eivät saa luovuttaa siemennestettä Odomzo-hoidon aikana eivätkä vähintään 6 kuukauteen hoidon päätyttyä.

Epifyysien ennenaikainen fuusio

Epifyysien ennen aikaista fuusiota on raportoitu pediatriisillapotilailla, jotka ovat altistuneet Hedgehog (Hh) -reitin estäjille. Joissakin tapauksissa fuusio eteni lääkityksen lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

Yhteisvaikutukset

Samanaikaista hoitoa vahvojen CYP-indusioijien kanssa (esim. rifampisiini, karbamatsepiini tai fenytoiini) tulee välttää, koska riskiä sonidegibin pienentyneestä plasmapitoisuudesta ja alentuneesta tehosta ei voida poissulkea (ks. myös kohta 4.5).

Ihon okasolusyöpä

Ihon okasolusyövän riski on suurentunut potilailla, joilla on pitkälle edennyt tyvisolusyöpä. Ihon okasolusyöpää on ilmoitettu Odomzo-hoitoa saavilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt tyvisolusyöpä. Ei ole osoitettu, liittyykö ihon okasolusyöpä Odomzo-hoitoon. Tästä syystä kaikkia potilaita on seurattava rutiininomaisesti Odomzo-hoidon aikana, ja ihon okasolusyöpä on hoidettava standardihoidon mukaisesti.

Lisävarotoimenpiteet

Potilaita on neuvottava olemaan luovuttamatta tätä lääkettä kenellekään toiselle ihmiselle. Käyttämättä jääneet kapselit on hävitettävä potilaan toimesta paikallisten vaatimusten mukaisesti (esim. palauttamalla kapselit apteekkiin tai lääkärille).

Apuaineet

Odomzo-kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, totaalinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sonidegibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-välitteisesti. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai indusorien samanaikainen anto voi suurentaa tai pienentää sonidegibipitoisuuksia huomattavasti.

Aineet, jotka saattavat suurentaa plasman sonidegibipitoisuutta

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 800 mg sonidegibikerta-annos ja voimakasta CYP3A:n estäjää ketokonatsolia (200 mg kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan), sonidegibin AUC-arvo suureni 2,25-kertaisesti ja C_{max} -arvo 1,49-kertaisesti verrattuna sonidegibimonoterapiaan. Simulaation perusteella voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaisen käytön pidempi kesto (esim. yli 14 päivää) muuttaa sonidegibialtistusta moninkertaisesti enemmän. Mikäli voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on välttämätöntä, sonidegibin annos on pienennettävä tasolle 200 mg joka toinen päivä. Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ovat mm. ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, ketokonatsolia, itraconatsolia, vorikonatsolia, posakonatsolia ja nefatsodonia. Potilaita on seurattava tarkasti haattatapahtumien varalta, jos jotain näistä lääkeaineista käytetään yhdessä sonidegibin kanssa.

Aineet, jotka saattavat pienentää plasman sonidegibipitoisuutta

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 800 mg sonidegibikerta-annos ja voimakasta CYP3A:n indusoria rifampisiinia (600 mg/vrk 14 päivän ajan), sonidegibin AUC-arvo pieneni 72 % ja C_{max} -arvo 54 % verrattuna sonidegibimonoterapiaan. Sonidegibin käyttö yhdessä voimakkaiden CYP3A:n indusorien kanssa pienentää sonidegibin pitoisuutta plasmassa. Voimakkaiden CYP3A:n indusorien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Tämä koskee mm. karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia, rifabutiinia, rifampisiinia ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Jos voimakasta CYP3A4:n indusoria on käytettävä samanaikaisesti sonidegibin kanssa, on harkittava, suurennetaanko päivittäistä sonidegibiannosta tasolle 400-800 mg. Farmakokinetiikan tietojen perusteella tätä sonidegibiannosta käytettäessä AUC-arvon ennustetaan muuttuvan alueelle, jolla se olisi ilman indusoria, mikäli yhdistelmähoito indusorin kanssa ei ylitä 14 päivää. Pidempää yhdistelmähoitoa indusorin kanssa ei suositella, koska sonidegibin altistus pienenee ja tämä voi vaarantaa tehoa. Voimakkaan indusorin käytön aloittamista edeltävään sonidegibiannokseen on palattava, jos

voimakkaan indusorin käyttö lopetetaan.

Kliinisen tutkimuksen tulokset osoittivat, että sonidegibin altistus muuttui (AUC-arvo pieneni 32 % ja $C_{\max}$ -arvo 38 %), kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 200 mg:n kerta-annos Odomzoa ja 40 mg/vrk esomepratsolia (protonipumpun estäjä) kuuden päivän ajan. Tämä yhteisvaikutus ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevä.

Sonidegibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Sonidegibi on kilpaileva CYP2B6:n ja CYP2C9:n estäjä *in vitro*. Tulokset lääkkeiden välisestä yhteisvaikutus-tutkimuksesta syöpäpotilailla kuitenkin osoitti, että systeeminen altistus bupropionille (CYP2B6-entsyymin substraatti) ja varfariinille (CYP2C9-entsyymin substraatti) ei muutu kun tämä annetaan samanaikaisesti sonidegibin kanssa. Sonidegibi on myös rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) estäjä ($IC_{50} \sim 1,5 \mu\text{mol}$). BCRP-kuljettajaproteiinien substraatteja samanaikaisesti käyttäviä potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten varalta. Sellaisia aineita on vältettävä, jotka ovat BCRP:n substraatteja joilla on pieni terapeutinen leveys (esim. metotreksaatti, mitoksantroni, irinotekaani, topotekaani).

Aineet, jotka saattavat lisätä lihaksiin liittyviä haittavaikutuksia

Jos potilas käyttää Odomzon lisäksi lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan lihaksiin liittyvän toksisuuden riskiä, lihaksiin liittyvien haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut päällekkäisten toksisuuksien takia. Potilaita on seurattava huolellisesti ja annoksen muuttamista on harkittava, jos lihasoireita ilmenee.

Vaiheen II avaintutkimuksessa 12 Odomzo 200 mg -hoitoa saavaa potilasta (15,2 %) käytti samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjää (9 käytti pravastatiinia, 3 käytti muuta HMG-CoA-reduktaasin estäjää kuin pravastatiinia, mukaan lukien rosuvastatiinia ja simvastatiinia). Näistä potilaista 7:llä (58,3 %) oli enintään asteen 1 lihasoireita ja 43 potilaalla (64,1 %), jotka eivät käyttäneet HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, oli enintään asteen 3 oireita. Kenelläkään HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käyttäneistä potilaista ei esiintynyt asteen 3/4 CK-arvon kohoamista toisin kuin 6 potilaalla (9,0 %), jotka eivät käyttäneet HMG-CoA-reduktaasin estäjiä.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Ruoka suurentaa sonidegibin biologista hyötyosuutta (ks. kohta 5.2). Odomzo otetaan vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen ja vähintään tuntia ennen seuraavaa ateriaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sonidegibiin liittyvän alkio- ja sikiökuoleman ja vaikeiden kehityshäiriöiden riskin takia, naiset, jotka saavat Odomzo-hoitoa, eivät saa olla raskaana tai tulla raskaaksi hoidon aikana ja 20 kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4).

Odomzo on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä noudata Odomzon raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. kohta 4.3).

Raskaus tai kuukautisten poisjääminen

Mikäli potilas tulee raskaaksi, kuukautiset jäävät pois, tai minkä syyn takia tahansa epäilee että hän voi olla raskaana, hänen pitää ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin välittömästi.

Yhtämittäinen kuukautisten poisjääminen Odomzo-hoidon aikana pitää ottaa raskauden oletuksena lääkinnälliseen arvioon ja vahvistukseen asti.

Ehkäisy miehille ja naisille

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi on pystyttävä noudattamaan tehokasta ehkäisyä koskevia ohjeita. Heidän on käytettävä kahta suositeltua ehkäisymenetelmää eli yhtä erittäin tehokasta menetelmää ja yhtä estemenetelmää Odomzo-hoidon aikana ja 20 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos nainen on hedelmällisessä iässä ja hänen kuukautisensa ovat epäsäännölliset tai loppuneet, hänen on noudatettava kaikkia tehokasta ehkäisyä koskevia neuvoja.

Miehet

Ei tiedetä jos sonidegibi sitoutuu siemennesteeseen. Miehet eivät saa siittää lapsia eivätkä luovuttaa siemennestettä Odomzo-hoidon aikana eivätkä vähintään 6 kuukauteen hoidon päätyttyä. Mahdollisen sikiöaltistuksen poissulkemiseksi raskauden aikana, miespotilaiden on aina käytettävä kondomia (spermisidin kanssa, jos mahdollista) ollessaan yhdynnässä naisen kanssa Odomzo-hoidon aikana ja 6 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, vaikka heille olisi tehty vasektomia.

Suosittelavat erittäin tehokkaat menetelmät

- Sterilointi munanjohtimien ligaation, tukkimisen tai katkaisun avulla
- Vasektomia
- Ehkäisykierukka

Suosittelavat estemenetelmät

- Miehen kondomi (ja spermisidi, mikäli saatavilla)
- Pessaari (ja spermisidi, mikäli saatavilla)

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja sonidegibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisuutta ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Odomzo on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sonidegibi ihmisen rintamaitoon. Sonidegibi saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten vakavia kehityshäiriöitä imetettävälle vastasyntyneille/vauvoille, joten naiset eivät saa imettää Odomzo-hoidon aikana eivätkä 20 kuukauteen hoidon päätyttyä (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Rotilla ja koirilla tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat että Odomzo-hoito saattaa peruuttamattomasti heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa on havaittu amenorreaa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla (ks. kohta 4.8). Hedelmällisyyden säilyttämiskeinoista on keskusteltava hedelmällisessä iässä olevien naisten kanssa ennen Odomzo-hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Odomzolla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaiheen II avaintutkimuksessa Odomzon turvallisuutta arvioitiin yhteensä 229 aikuispotilaalla, joilla oli paikallisesti levinnyt tai metastasoitunut tyvisolusyöpä. Potilaat saivat 200 mg Odomzoa vuorokaudessa (n = 79) tai 800 mg Odomzoa vuorokaudessa (n = 150). Hoidon keston mediaani oli 11,0 kuukautta potilailla, jotka käyttivät suositeltua 200 mg Odomzo-annosta (vaihteluväli 1,3–41,3 kuukautta). Yksi kuolemantapaus ilmeni hoidon aikana tai 30 päivän kuluessa viimeisestä

annoksesta 200 mg Odomzo-hoitoa saaneilla potilailla, joilla oli metastasoitunut tai paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä.

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 10 %:lla 200 mg Odomzo-hoitoa saaneista potilaista, olivat lihaskouristukset, hiustenlähtö, makuaistin häiriöt, väsymys, pahoinvointi, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, ripuli, painon lasku, ruokahalun heikentyminen, lihaskipu, vatsakipu, päänsärky, kipu, oksentelu ja kutina.

Yleisimmät asteen 3/4 haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 2 %:lla 200 mg Odomzo-hoitoa saaneista potilaista, olivat väsymys, painon lasku ja lihaskouristukset.

Ilmoitettuja haittavaikutuksia (taulukko 2) esiintyi useammin 800 mg Odomzo-hoitoa saaneilla potilailla kuin 200 mg Odomzo-hoitoa saaneilla lukuun ottamatta tuki- ja liikuntaelimestön kipua, ripulia, vatsakipua, päänsärkyä ja kutinaa. Tämä koski myös asteen 3/4 haittavaikutuksia väsymystä lukuun ottamatta.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Vaiheen II kliinisessä avaintutkimuksessa suositusannoksen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset (taulukko 2) on lueteltu MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – version 18 elinjärjestelmäluokkien mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on esitetty yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu seuraavaan luokitukseen (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Vaiheen II avaintutkimuksessa havaitut haittavaikutukset

Tärkein elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus	Yleisyys (kaikki asteet) 200 mg
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Ruokahalun heikkeneminen	Hyvin yleinen
Nestehukka	Yleinen
Hermosto	
Makuaistin häiriöt	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Pahoinvointi	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen
Dyspepsia	Yleinen
Ummetus	Yleinen
Ruokatorven refluksi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	
Hiustenlähtö	Hyvin yleinen
Kutina	Hyvin yleinen
Ihottuma	Yleinen
Poikkeava karvankasvu	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Lihaskouristukset	Hyvin yleinen
Tuki- ja liikuntaelimestön kipu	Hyvin yleinen
Lihaskipu	Hyvin yleinen
Myopatia [lihasten väsyminen ja lihasheikkous]	Yleinen

Sukupuolielimet ja rinnat	
Amenorrea*	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Väsymys	Hyvin yleinen
Kipu	Hyvin yleinen
Tutkimukset	
Painon lasku	Hyvin yleinen
* 200 mg Odomzo-hoitoa saaneesta 79 potilaasta viisi oli naisia, jotka saattoivat tulla raskaaksi. Näistä naisista yhdellä esiintyi amenorreaa (20 %).	

Kliinisesti merkittävät laboratoriokoearvojen poikkeamat

Yleisimmin ilmoitetut asteen 3/4 laboratoriokoearvojen poikkeamat olivat lipaasiarvon suureneminen ja veren CK-arvon suureneminen, joiden ilmaantuvuus oli $\geq 5\%$ 200 mg Odomzo-hoitoa saaneilla potilailla (taulukko 3).

Taulukko 3 Laboratoriokoearvojen poikkeamat*

Laboratoriokokeet	Yleisyys (kaikki asteet) 200 mg
Hematologiset määritykset	
Hemoglobiiniarvon pieneneminen	Hyvin yleiset
Lymfosyyttimäärän pieneneminen	Hyvin yleiset
Biokemialliset määritykset	
Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Hyvin yleinen
Seerumin kreatinikinaasipitoisuuden (CK) suureneminen	Hyvin yleinen
Veren glukoosipitoisuuden suureneminen	Hyvin yleinen
Lipaasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen
ALAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen
ASAT-arvon suureneminen	Hyvin yleinen
Amylaasiarvon suureneminen	Hyvin yleinen
* Perustuu huonoimpaan hoidonjälkeiseen laboratoriokoearvoon lähtötilanteesta riippumatta, CTCAE-version 4.03 mukainen luokitus	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Lihaksiin liittyvät haittavaikutukset, mukaan lukien CK-arvon kohoaminen

Lihastoksisuus on kliinisesti merkittävin sonidegibihoitoa saaneilla potilailla ilmoitettu haittavaikutus, ja sen uskotaan olevan Hedgehog-signalointireitin estäjien luokkavaikutus. Vaiheen II avaintutkimuksessa lihaskouristukset olivat yleisimpiä lihaksiin liittyviä haittavaikutuksia, ja niitä ilmoitettiin harvemmin 200 mg Odomzo-ryhmässä (54 %) kuin 800 mg Odomzo-ryhmässä (69 %).

Asteen 3/4 veren CK-arvon kohoamista ilmoitettiin 8 %:lla 200 mg Odomzo-hoitoa saaneista potilaista. Valtaosalla potilaista, joilla ilmeni vähintään asteen 2 CK-arvon kohoamista, esiintyi lihaskoireita ennen CK-arvon kohoamista. Näillä potilailla vähintään vaikeusasteeseen 2 kohonneiden CK-laboratoriokoearvojen ilmaantumisen mediaani oli 12,9 viikkoa (vaihteluväli 2–39 viikkoa) Odomzo-hoidon aloittamisen jälkeen ja lievittymiseen (normalisoituminen tai aste 1) kuluneen ajan mediaani 12 päivää (95 % lv 8–14 päivää).

Yhdellä 200 mg Odomzo-hoitoa saaneella potilaalla esiintyi lihaskoireita ja CK-arvon kohoamista yli 10 x ULN, ja potilaalle oli annettava nesteytystä laskimoon. 800 mg Odomzo-hoitoa saaneilla vastaava luku oli 6.

Vaiheen II avaintutkimuksessa ei vahvistettu ilmoitettuja rhabdomyolyytitapauksia (määritelmä: CK-arvo > 10-kertainen verrattuna hoitoa edeltävään tilanteeseen tai lähtötilanteeseen tai > 10 x ULN, jos

lähtöarvoa ei ilmoitettu, sekä seerumin kreatiniiniarvon suureneminen 1,5-kertaisesti hoitoa edeltävästä tilanteesta tai lähtötilanteesta). Ei-avaintutkimuksessa vahvistettiin kuitenkin yksi ilmoitettu tapaus 800 mg Odomzo-hoitoa saaneella potilaalla.

Amenorrea

Vaiheen II avaintutkimuksessa amenorreaa ilmeni 2 naisella (14,3 %) 14:stä, jotka joko voivat tulla raskaaksi tai olivat hedelmällisessä iässä, joille oli tehty sterilisaatio (munanjohtimien ligaatio) ja jotka saivat Odomzoa 200 mg tai 800 mg kerran vuorokaudessa.

Pediatrinen populaatio

Pediatrisen populaation turvallisuuden arviointi perustuu 16 aikuiselle ja 60 lapselle tehdystä tutkimuksesta CLDE225X2104 saatuihin tietoihin sekä 16 aikuiselle ja 2 pediatrisille potilaille tehdystä tutkimuksesta CLDE225C2301 saatuihin tietoihin. Sonidegibi-altistuksen keskimääräinen kesto tutkimuksen X2104 aikana oli 97 päivää (vaihteluväli 34–511 päivää) aikuispotilailla ja 55 päivää (vaihteluväli 2–289 päivää) pediatrisilla potilailla. Sonidegibi-altistuksen keskimääräinen kesto tutkimuksen C2031 aikana oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,4–33,2 kuukautta) aikuispotilailla ja 3,5 kuukautta (1,3–5,7 kuukautta) pediatrisilla potilailla.

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa C2301 ja X2104 todettu sonidegibin toksisuus oli yhdenmukainen jo tunnetulla hoitoon liittyvällä toksisuudella aikuispotilailla, joilla oli tyvisolusyöpä. Pediatrisille potilaille raportoitu sonidegibiin liittyvä toksisuus oli samanlainen kuin aikuisille raportoitu tulos poikkeuksena vähempi lihastoksisuuden esiintyminen (esim. CK:n nousu havaittiin 16,7 prosentilla pediatrisista potilaista verrattuna 50 prosenttiin aikuisista tutkimuksessa X2104) ja synnytyksen jälkeistä kehitystä erityisesti pitkäaikaisen altistumisen yhteydessä (ilmoitettuja tapauksia ovat phalanxin epifyysisen levyn häiriö, polven subkondraalinen kondensaatio kasvulevyn alueella, fysealisen distaalisen reisiluun häiriö, kondropatia ja siroutunut hammas).

Epifyysien ennenaikainen fuusio

Pediatrisilla potilailla, joita hoidettiin sonidegibillä kliinisissä tutkimuksissa, ilmoitettiin kolme epifyysisen kasvulevyn häiriötä (yksi rustovaurio, yksi epifyysihäiriö ja yksi epifyysinen murtuma), mutta syy-yhteyttä sonidegibiin ei voida varmistaa lopullisesti. Epifyysien ennen aikaista fuusiota on ilmoitettu pediatrisilla potilailla, jotka ovat altistuneet Hh (Hedgehog) -reitin estäjille. Odomzoa ei tule käyttää pediatrisilla potilailla, koska turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu tässä populaatiossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurenevilla annoksilla toteutetuissa tutkimuksissa Odomzoa annettiin enintään 3 000 mg annoksina suun kautta kerran vuorokaudessa. Potilaita on seurattava huolellisesti haittatapahtumien varalta, ja asianmukaisesti tukitoimiin on ryhdyttävä kaikissa yliannostustapauksissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XJ02

Vaikutusmekanismi

Sonidegibi on suun kautta otettava, biologisesti käytettävissä oleva Hh-signaalintireitin estäjä. Se

sitoutuu Smoothed-reseptoriin (Smo), joka on G-proteiinikytkentäinen reseptorinkaltainen molekyyli, joka säätelee positiivisesti Hh -reittiä ja lopulta aktivoi ja vapauttaa GLI (glioma-associated oncogene) –transkriptiotekijöitä. Nämä indusoivat transkriptiota Hh-kohdegeeneissä, jotka osallistuvat solujen lisääntymiseen, erilaistumiseen ja eloonjäämiseen. Poikkeuksellinen Hh-signaali on yhdistetty useiden syöpätyyppien (mm. tyvisolusyövän) patogeneesiin. Sonidegibin sitoutuminen Smo-reseptoriin estää Hh-signaalin ja estää siis näin signaalitransduktion.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sonidegibin plasman pitoisuus-QTc-analyysi osoitti, että QTc-arvon suurenemista koskevan yksipuolisen 95 % luottamusvälin yläraja oli alle 5 msek vakaan tilan C_{max} -arvon yhteydessä 800 mg vuorokausiannoksilla, jolloin altistus plasmassa on 2,3-kertainen verrattuna 200 mg suositusannokseen. Odomzo-hoitoannokset eivät siis todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitsevää QTc-ajan pitenemistä. Hoitoannoksilla saavutettuja pitoisuuksia suurempiin plasman sonidegibipitoisuuksiin ei liittynyt henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä eikä kääntyvien kärkeä takykardiaa.

Kasvainvaste ei ollut riippuvainen Odomzo-annoksesta eikä pitoisuudesta plasmassa 200–800 mg annosalueella.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen II satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kahta Odomzo-annosta (200 mg tai 800 mg kerran vuorokaudessa) koskeva tutkimus toteutettiin 230 potilaalla, joilla oli joko paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä (n = 194) tai metastasoitunut tyvisolusyöpä (n = 36). 230 potilaasta 16:lla oli todettu Gorlinin oireyhtymä (15 paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää ja 1 metastasoitunut tyvisolusyöpä). Aikuispotilaat (≥ 18 -vuotiaat), joilla oli paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä tai metastasoitunut tyvisolusyöpä ja joille sädehoito, leikkaus tai muut paikallishoidot eivät soveltuneet, satunnaistettiin saamaan joko 200 mg tai 800 mg Odomzoa vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta.

Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli mRECIST-kriteerien (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) mukainen objektiivinen vasteosointi potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä, ja RECIST 1.1 -kriteerien mukainen objektiivinen vasteosointi potilailla, joilla oli metastasoitunut tyvisolusyöpä. Tulokset arvioitiin keskitetysti. Toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. vasteen kesto, kasvainvasteeseen kulunut aika ja etenemisvapaa elossaolo mRECIST-kriteerien mukaisesti potilailla, joilla oli paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä, ja RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti potilailla, joilla oli metastasoitunut tyvisolusyöpä. Tulokset arvioitiin keskitetysti.

Paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavilla potilailla riippumattoman arviointilautakunnan arvioima yhdistetty kokonaisvaste muodostui keskitetysti arvioiduista magneettikuvista, kliinisistä digitaalisista kuvista ja histopatologiasta mRECIST-kriteerien mukaisesti. Paikallisesti levinneessä tyvisolusyövässä, useat koepalat otettiin ihostanssilla aina, kun vastearviointia häiritsi leesio ulseraatio, kysta ja/tai arpeutuminen/fibroosi. Magneettikuvaukseen perustuva kasvainvaste arvioitiin RECIST 1.1 -kriteerien mukaisesti. Kliinisiin digitaalisiin kuviin perustuva vaste arvioitiin Maailman terveysjärjestön (WHO) kriteerien mukaisesti (osittainen vaste (PR): leesio pystysuorien läpimittojen tulojen summan pieneneminen ≥ 50 %; täydellinen vaste (CR): kaikkien leesioiden häviäminen; etenevä tauti: leesioiden pystysuorien läpimittojen tulojen summan suureneminen ≥ 25 %). Yhdistetyssä täydellisessä vasteessa, kaikki arvioinnissa käytetyt modaliteetit oli osoitettava kasvainten poissaoloa.

230 satunnaistetusta potilaasta 79 sai 200 mg Odomzoa. Näistä 79 potilaasta 66:lla (83,5 %) oli paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä (37:llä [46,8 %] histologisesti aggressiivinen ja 29:llä [36,7 %] histologisesti ei-aggressiivinen) ja 13:lla (16,5 %) metastasoitunut tyvisolusyöpä. Kaikkien 200 mg Odomzoa saaneiden potilaiden iän mediaani oli 67 vuotta (59,5 % oli > 65 -vuotiaita). 60,8 % oli miehiä ja 89,9 % valkoihoisia.

Valtaosa potilaista (paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä 74 %, metastasoitunut tyvisolusyöpä 92 %) oli saanut aiempaa hoitoa, mukaan lukien leikkaushoitoa (paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä 73 %, metastasoitunut tyvisolusyöpä 85 %), sädehoitoa (paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä 18 %, metastasoitunut tyvisolusyöpä 54 %) ja solunsalpaajia (paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä 23 %, metastasoitunut tyvisolusyöpä 23 %).

Keskeiset tehotulokset keskitetyn arvion ja paikallisen tutkijan arvion mukaisesti on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4 Tehoa koskeva yhteenveto keskitetyn arvion ja paikallisen tutkijan arvion mukaisesti (koko analyysipopulaatio)^a

	Odomzo 200 mg	
	Keskitetty Paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä N = 66	Paikallinen tutkija Paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä N = 66
Objektiivinen vasteprosentti, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95 % lv	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Paras kokonaisvaste, n (%)		
Täydellinen vaste	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Osittainen vaste	34 (51,5)	41 (62,1)
Tauti stabiloitui	23 (34,8)	13 (19,7)
Tauti eteni	1 (1,5)	1 (1,5)
Tunteamaton	5 (7,6)	5 (7,6)
Kasvainvasteeseen kulunut aika (kk)		
Mediaani	4,0	2,5
95 % lv	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Vasteen kesto		
Tapahtumia*	11	22
Poistettu	26	25
Mediaani (kk)	26,1	15,7
95 % lv	(Ei arvioitavissa)	(12,0, 20,2)
Ei tapahtumia, todennäköisyys (%), (95 % lv)		
6 kk	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 kk	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 kk	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Etenemisvapaa elossaolo		
Tapahtumia*	16	28
Poistettu	50	38
Mediaani (kk)	22,1	19,4
95 % lv	(Ei arvioitavissa)	(16,6, 23,6)
Etenemisvapaan elossaolon todennäköisyys (%), (95 % lv)		
6 kk	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 kk	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^aKoko analyysipopulaatio käsitti kaikki satunnaistetut potilaat (lähtöryhmien mukainen populaatio).

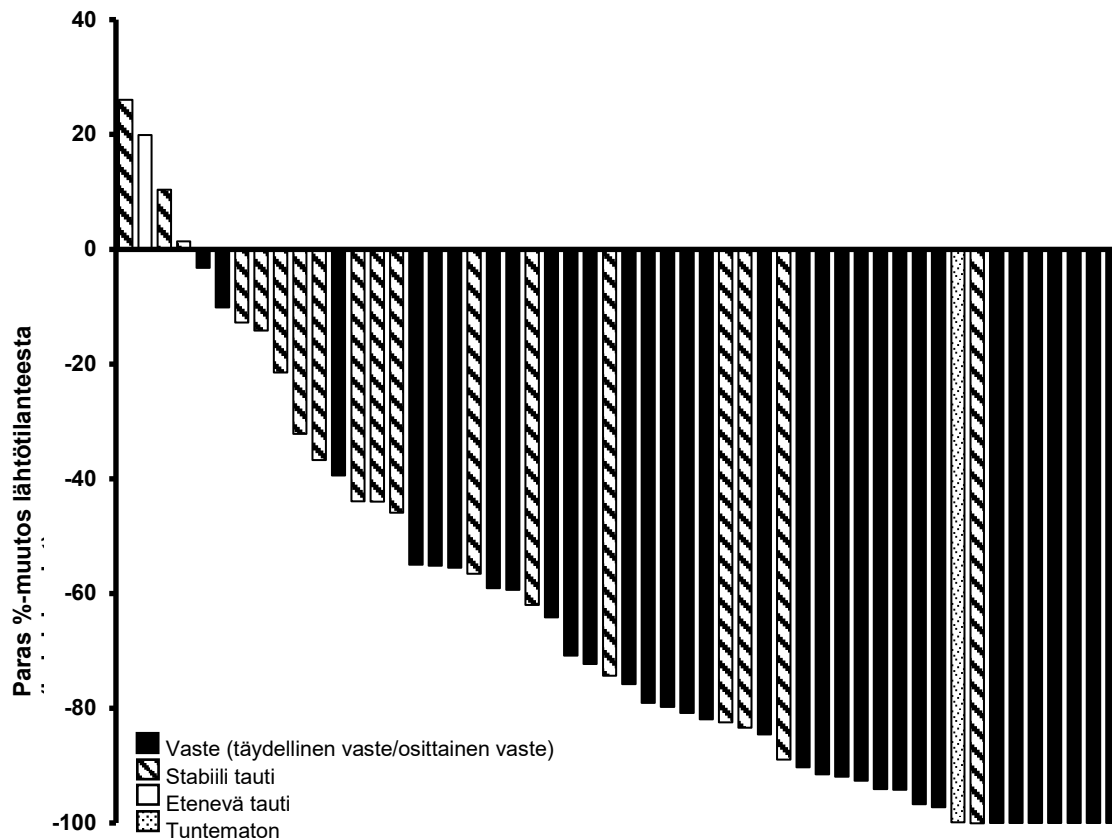
^bKäyttäen ainoastaan negatiivista histologiaa täydellisen vasteen määrittämiseen potilaista joilla oli vähintään osittainen vaste muista modaaliteeteista (MRI tai kuva), saatiin täydellinen vasteprosentti 21,2 %.

*Tapahtumalla tarkoitetaan taudin etenemistä tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.

lv: luottamusväli

Kuvassa 1 näkyy kohdelesion koon paras muutos keskitetysti arvioituna 200 mg annoksia käyttäneillä paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneilla potilailla.

Kuva 1 Paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneiden potilaiden kohdelesioiden koon paras muutos lähtötilanteesta keskitetysti arvioituna (koko analyysipopulaatio)



Potilaiden ilmoittamat tulokset arvioitiin eksploratiivisena päätetapahtumana. Arviointiin käytettiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomaketta (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) ja siihen liittyvää spesifisesti pään ja kaulan alueen syöpää koskevaa moduulia (H&N35).

Tautiin liittyvät oireet, toimintakyky ja terveydentila säilyivät samoina ja/tai kohentuivat valtaosalla potilaista. Etukäteen määritellyillä PRO (patient-reported outcome) -asteikoilla pahenemiseen kulunut aika (vastasi > 10 pisteen pahenemista ilman myöhempää kohentumista) vastasi pohjimmiltaan arvioitua etenemisvapaata elossaoloa.

Avaintutkimuksessa 29,1 % potilaista keskeytti haittavaikutusten takia, jotka olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Odomzo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa tyvisolusyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Sonidegibin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 62 pediatria potilasta. Tutkimus CLDE225X2104 oli sonidegibinVaiheen I / II -tutkimus pediatriisilla potilailla, joilla oli toistuva tai refraktorinen medulloblastooma tai muita kasvaimia, jotka potentiaalisesti riippuivat Hedgehog (Hh) -signaalintireitistä, ja aikuispotilailla, joilla oli toistuva tai refraktorinen medulloblastooma. Tutkimus CLDE225C2301 oli Vaiheen II, monikeskinen, avoin, yksisuuntainen tutkimus oraalisen sonidegibin tehosta ja turvallisuudesta potilailla, joilla oli Hh-aktivoitunut relapsoitu medulloblastooma. Tulokset osoittavat merkittävää tehon puutetta Hh-aktivoituneeseen medulloblastoomaan kohdistetusta rikastusstrategiasta huolimatta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun syöpäpotilaille annettiin kerta-annos Odomzoa (100–3 000 mg) tyhjään mahaan, huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (T_{max}) mediaani oli 2–4 tuntia. Sonidegibin AUC- ja C_{max} -arvot suurenivat suhteessa annokseen 100–400 mg annosalueella mutta vähemmän kuin suhteessa annokseen yli 400 mg annosalueella. Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei saatu näyttöä puhdistuman muutoksesta toistuvassa annostelussa, ja arvioitu kertymä vakaassa tilassa oli 19-kertainen annoksesta riippumatta. Vakaa tila saavutettiin noin 4 kuukauden kuluttua sonidegibihoidon aloittamisesta. 200 mg annoksia käyttäneillä syöpäpotilailla vakaan tilan C_{trough} -keskiarvo oli 830 ng/ml (vaihteluväli 200–2 400 ng/ml). Kun 800 mg Odomzo-annos annettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä, C_{max} -arvo suureni 7,8-kertaisesti ja AUC-arvo- 7,4-kertaisesti tyhjään mahaan otettuun annokseen verrattuna. Kun 200 mg Odomzo-annos annettiin kevyen aterian yhteydessä, C_{max} -arvo suureni 2,8-kertaisesti ja AUC-arvo- 3,5-kertaisesti tyhjään mahaan otettuun annokseen verrattuna. Kun kohtuullisen kokoinen ateria nautittiin 2 tuntia ennen 200 mg:n Odomzo-annosta, C_{max} -arvo suureni 1,8-kertaisesti ja AUC-arvo- 1,6-kertaisesti tyhjään mahaan otettuun annokseen verrattuna. Altistus oli samankaltainen kun kooltaan kohtuullinen ateria otettiin 1 tunti 200 mg Odomzo-annoksen jälkeen tyhjään mahaan otettuun annokseen verrattuna.

Jakautuminen

351 potilaan populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}/F) oli 9 170 litraa, kun potilaille annettiin Odomzoa suun kautta 100–3 000 mg annosalueella. Sonidegibin vakaan tilan pitoisuus ihossa oli 6 kertaa suurempi kuin plasmassa.

Sonidegibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (ihmisen seerumin albumiini ja alfa-1-glykoproteiini, hapan) *in vitro* (> 97 %), eikä sitoutuminen ollut pitoisuusriippuvaista 1–2 500 ng/ml alueella.

In vitro -tietojen perusteella sonidegibi ei ole P-gp:n, BCRP:n eikä moniresistenssiproteiini 2:n (MRP2) substraatti. Sonidegibi ei estänyt apikaalisia effluksikuljettajia (P-gp ja MRP2), maksan sisäänkuljettajia (OATP1B1 ja OATP1B3), munuaisten orgaanisten anionien sisäänkuljettajia (OAT1 ja OAT3) eikä orgaanisten kationien sisäänkuljettajia (OCT1 ja OCT2) kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Biotransformaatio

Sonidegibi metaboloituu pääosin CYP3A4:n kautta. Verenkierron radioaktiivisuudesta 36 % oli muuttumatonta sonidegibia ja tärkein plasmassa tunnistettu verenkierron metaboliitti (45 % kanta-aineen altistuksesta) oli sonidegibin hydrolyysituote, joka on farmakologisesti inaktiivinen. Kaikkien metaboliittien katsottiin olevan 4–90 kertaa vähemmän voimakkaita kuin sonidegibi.

Eliminaatio

Sonidegibi ja sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa maksan kautta. Annetusta annoksesta 93,4 % erittyi ulosteeseen ja 1,95 % virtsaan. Annetusta annoksesta muuttumatonta sonidegibia ulosteessa oli 88,7 %. Virtsassa ei havaittu muuttumatonta sonidegibia. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella arvioitu sonidegibin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 28 päivää.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintapotilaat

Sonidegibin farmakokinetiikkaa tutkittiin tutkittavilla, joilla oli lievä (Child–Pugh-luokka A; $n = 8$), keskivaikea (Child–Pugh-luokka B; $n = 8$) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C; $n = 9$) maksan

vajaatoiminta, ja 8 terveellä tutkittavalla, joiden maksatoiminta oli normaali. Sonidegibin $C_{\max}$ -arvo suun kautta annetun 800 mg kerta-annoksen jälkeen oli 20 % pienempi lievässä maksan vajaatoiminnassa, 21 % pienempi keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja 60 % pienempi vaikeassa maksan vajaatoiminnassa verrattuna normaaliin maksatoimintaan. Sonidegibin AUC_{inf} -arvo oli vastaavasti 40 %, 22 % ja 8 % pienempi. AUC_{last} -arvo oli 35 % pienempi lievässä maksan vajaatoiminnassa, 14 % suurempi keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja 23 % pienempi vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta sonidegibin systeemiseen altistukseen ei ole tutkittu. Sonidegibi ei erity munuaisteitse, joten systeemisen altistuksen muuttuminen ei ole todennäköistä munuaisten vajaatoimintapotilailla. Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä munuaistoiminnan (kreatiniinipuhdistuma > 27 ml/min) ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi sonidegibin näennäiseen puhdistumaan (CL/F), mikä viittaa siihen, että annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Iän, painon ja sukupuolen vaikutus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit osoittivat, että ikä (tutkittu ikähaarukka 20–93 vuotta, keskiarvo 61 vuotta), paino (tutkittu vaihteluväli 42–181 kg, keskiarvo 77 kg), sukupuoli tai kreatiniinipuhdistuma (tutkittu vaihteluväli 27,3–290 ml/min, keskiarvo 92,9 ml/min) ei vaikuta kliinisesti merkittävästi sonidegibin systeemiseen altistukseen.

Etnisen taustan vaikutus

Sonidegibin $C_{\max}$ -arvot olivat terveillä japanilaisilla tutkittavalla 1,56 kertaa suuremmat ja AUC_{inf} -arvot 1,68 kertaa suuremmat kuin terveillä länsimaalaisilla tutkittavilla 200 mg kerta-annoksen yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sonidegibia arvioitiin rotalla ja koiralla.

Yleinen toksikologia

Valtaosa sonidegibin haittavaikutuksista johtuu kehitysreitteihin kohdistuvasta farmakologisesta vaikutusmekanismista. Vaikutukset rotalla ja koiralla olivat samaa luokkaa. Useimmat vaikutukset ilmenivät altistusten ollessa lähellä ihmiselle tarkoitettuja. Vaikutuksia, jotka havaittiin kliinisesti merkityksellisellä altistuksella, olivat mm. luiden kasvulevyjen sulkeutuminen, vaikutukset kehittyviin hampaisiin, vaikutukset urosten ja naaraiden sukuelimiin, karvatuppien atrofia ja karvanlähtö, maha-suolikanavan toksisuus ja painon lasku ja imusolmukevaikutukset. Kun altistukset ylittivät reilusti kliinisen altistuksen, myös munuainen oli kohde-elin.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Sonidegibi ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Sonidegibin ei todettu aiheuttavan syöpää karsinogeenisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä. Altistustasot olivat kuitenkin huomattavasti alle kliinisten altistustasojen rotilla ja lähellä kliinisiä altistustasoja hiirillä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Sonidegibin osoitettiin olevan sikiötoksinen kanilla. Tämän osoittivat sikiöiden abortti ja/tai täydellinen resorptio ja vaikeita epämuodostumia aiheuttava teratogeenisuus altistuksen ollessa hyvin pieni. Teratogeenisiä vaikutuksia olivat mm. nikamien, raajojen distaali-osien ja sormien/varpaiden epämuodostumat, vaikeat kallon ja kasvojen epämuodostumat ja muut vaikeat keskiviivan poikkeavuudet. Kanilla havaittiin myös valotoksisuutta emon altistusten ollessa hyvin pieniä. Hedelmällisyys heikentyi naarasrotilla pienen altistuksen yhteydessä. Sonidegibia saaneilla urosrotilla noin 2-kertainen altistus kliiniseen altistukseen verrattuna ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen.

Ympäristöriskinarviointi

Ympäristöriskinarviointitutkimukset ovat osoittaneet, että sonidegibi saattaa aiheuttaa riskin pintavesille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Krospovidoni tyyppi A
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Poloksameeri 188
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin kuori

Liivate
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)
Shellakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 x 1 kovaa kapselia rei'itetyssä, yksittäispakatussa PCTFE/PVC/Alu-läpipainopakkauksessa.

Yhdessä pakkauksessa on 10 tai 30 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tällä lääkevalmisteella voi olla riski ympäristölle (katso kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. elokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan (MAH) on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimitaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen lääkevalmisteen kauppaantuontia myyntiluvan haltijan (MAH) tulee jokaisessa jäsenvaltiossa sopia kansallisen viranomaisen kanssa seuraavaa:

- Terveysturvatoimien ammattilaisille suunnatun kommunikation (DHPC) kansallisesta osiosta
- Odomzon käyttöön, raskauteen liittyvän potilasturvallisuusohjelman noudattamiseen ja sen tehoon liittyvän tiedon keräämisen metodologiasta
- Terveysturvatoimien ammattilaisille ja potilaille suunnatun materiaalin muodosta ja sisällöstä

Myyntiluvan haltijan tulee lähettää lääkevalmisteen kauppaantuonnin yhteydessä terveydenhuollon ammattilaisille kirje, jonka tulee sisältää seuraavat tiedot:

- CHMP:n hyväksymä ydinteksti

- Kansallisen viranomaisen kanssa sovitut kansalliset erityisvaatimukset koskien:
 - Valmisteen jakelua
 - Toimenpiteitä, joilla varmistetaan että kaikki tarvittavat toimet on tehty ennen Odomzon määräämistä ja toimittamista

Myyntiluvan haltijan tulee yhtäjaksoisesti varmistaa että kaikille Odomzoa oletettavasti määrääville lääkäreille toimitetaan seuraavat materiaalit:

- Valmisteinformaatio
- Terveysthuollon ammattilaisille suunnattu koulutusmateriaali
- Terveysthuollon ammattilaisille suunnattu muistutuskortti
- Potilaille suunnattu koulutusmateriaali
- Potilaille suunnattu muistutuskortti

Terveysthuollon ammattilaisille suunnatun Odomzoon liittyvän koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat ydinasiat:

- Odomzoa koskevat perustiedot, hyväksytty käyttöaihe ja annostus
- Vaatimus informoida potilaita Odomzoon liittyvistä teratogeenisistä riskeistä ja sikiöaltistuksen välttämisen tarpeesta
- Raskaudenehkäisyohjelman kuvaus ja potilaiden luokittelu sukupuolen ja raskaaksi tulon mahdollisuuden mukaan
- Tiedot suositelluista ehkäisymuodoista naisille ja miehille
- Odomzon määräämiseen liittyvät terveysthuollon ammattilaisen velvollisuudet
- Turvallisuuteen liittyvä ohjeistus naisille, joilla on raskaaksi tulon mahdollisuus
- Turvallisuuteen liittyvä ohjeistus miehille
- Toimintaohjeet raskauden varalle
- Potilaiden informointi, etteivät he saa luovuttaa verta Odomzo-hoidon aikana, eikä vähintään 20 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen
- Terveysthuollon ammattilaisen käyttöön suunniteltu tarkistuslista, jonka avulla varmistetaan että potilaat saavat tarvittavat tiedot
- Tarve varmistaa että kaikki potilaat täyttävät ja allekirjoittavat kaavakkeen ”the Odomzo Verification of Counselling Form”, jonka tulee olla mukana terveysthuollon ammattilaisille suunnatussa koulutusmateriaalissa
- Haittatapahtumien raportointi

Potilaille suunnatun Odomzoon liittyvän koulutusmateriaalin tulee sisältää seuraavat ydinasiat:

- Odomzoon liittyvät teratogeeniset riskit ja sikiöaltistuksen välttämisen tarve
- Riittävän ehkäisyn tarve ja sen määrittely
- Odomzo-lääkemääräyksen toimittamiseen liittyvät kansalliset tai muut soveltuvat erityisjärjestelyt
- Kielto antaa Odomzoa kenellekään toiselle henkilölle ja tiedot käyttämättä jääneen lääkevalmisteen hävittämisestä sekä tarve pitää Odomzo-kapselit poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta
- Kielto luovuttaa verta hoidon aikana ja vähintään 20 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen
- Kielto imettää hoidon aikana ja 20 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen
- Kehotus ilmoittaa terveysthuollon ammattilaiselle kaikista haittatapahtumista
- Tarvittavat tiedot naisille, joilla on raskaaksi tulon mahdollisuus
- Tarvittavat tiedot miehille

Terveysthuollon ammattilaiselle suunnatun muistutuskortin tulee sisältää seuraavat ydinasiat:

- Tiedot naisille, joilla on raskaaksi tulon mahdollisuus
- Tiedot miehille
- Tarve pyytää potilaita ilmoittamaan välittömästi terveysthuollon ammattilaiselle, jos naispotilas epäilee olevansa raskaana tai miespotilaan kumppanilla epäillä raskautta
- Muistutus potilaille palauttaa käyttämättä jääneet kapselit hoidon loputtua (lääkkeiden hävittäminen riippuu paikallisista vaatimuksista)

- Muistutus potilaille olla luovuttamatta verta hoidon aikana ja vähintään 20 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen

Potilaan muistutuskortin tulee sisältää seuraavat ydinasiat:

- Tiedot Odomzoon liittyvistä teratogeenisistä riskeistä ja sikiöaltistuksen välttämisen tarpeesta
- Kielto luovuttaa verta hoidon aikana ja vähintään 20 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen
- Tiedot naisille, joilla on raskaaksi tulon mahdollisuus
- Tiedot miehille
- Muistutus potilaille palauttaa käyttämättä jääneet kapselit hoidon loputtua (lääkkeiden hävittäminen riippuu paikallisista vaatimuksista)
- Puhelinnumerot hätätapausten varalle

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Odomzo 200 mg kovat kapselit
sonidegibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää sonidegibifosfaattia vastaten 200 mg sonidegibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kovat kapselit

10 x 1 kovaa kapselia

30 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kapselia ei saa murskata, avata tai pureskella.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vakavan synnynnäisen epämuodostuman riski.
Ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.
Noudatettava Odomzon raskaudenehkäisyohjelmaa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättömät lääkevalmisteet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1030/001	10 kovaa kapselia
EU/1/15/1030/002	30 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Odomzo 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Odomzo 200 mg kapselit
sonidegibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Odomzo 200 mg kovat kapselit sonidegibi

Odomzo saattaa aiheuttaa vaikeita kehityshäiriöitä ja sikiön tai vastasyntyneen kuoleman. Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi. Tämän pakkausselosteen ehkäisyohjetta on seurattava.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Odomzo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Odomzoa
3. Miten Odomzoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Odomzon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Odomzo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Odomzo on

Odomzon vaikuttava aine on sonidegibi. Se on syövän hoitoon käytettävä lääke.

Mihin Odomzoa käytetään

Odomzoa käytetään tyvisolusyövän (tietty ihosyöpätyyppi) hoitoon aikuisilla. Odomzoa käytetään, jos syöpä on

- levinnyt paikallisesti, eikä sitä voida hoitaa leikkauksella eikä sädehoidolla.

Miten Odomzo vaikuttaa

Erilaiset kemialliset signaalit kontrolloivat solujen normaalia kasvua. Tyvisolusyöpää sairastavien potilaiden geeneissä tapahtuu muutoksia, jotka kontrolloivat osaa tästä prosessista jota kutsutaan ”hedgehog-signaalintireitiksi”. Tämä kytkee päälle signaaleja, jotka aiheuttavat syöpäsolujen hallitsemattoman kasvun. Odomzo vaikuttaa estämällä tätä prosessia, lopettaen syöpäsolujen kasvun ja lisääntymisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Odomzoa

Lue lääkäriltä saamasi erityisohjeet, erityisesti Odomzon vaikutuksista sikiöihin.

Lue lääkäriltä saamiesi potilasesitteen ja muistutuskortin ohjeet tarkasti ja noudata niitä.

Älä ota Odomzoa

- jos olet allerginen sonidegibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, sillä Odomzo saattaa olla sikiöllesi haitallinen tai

- johtaa sikiösi kuolemaan (ks. kohta ”Raskaus”).
- jos imetät, sillä ei tiedetä, voiko Odomzo erittyä rintamaitoon ja olla vauvalle haitallinen (ks. kohta ”Imetys”).
- jos voit tulla raskaaksi, mutta et voi tai et halua noudattaa raskauden ehkäisyyn tarvittavia toimenpiteitä, jotka ovat listattuna Odomzon raskaudenehkäisyohjelmassa.

Älä ota Odomzoa, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Odomzon ottoa.

Edellä mainituista seikoista on lisätietoa kohdissa ”Raskaus”, ”Imetys”, ”Hedelmällisyys” ja ”Ehkäisy naisille ja miehille”.

Varoitukset ja varotoimet

- Odomzo saattaa aiheuttaa lihasvaivoja. Kerro lääkärille ennen Odomzon ottoa, jos sinulla on ollut lihaskramppeja tai -heikkoutta tai jos käytät muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet (esim. kolesterolilääkkeet) saattavat suurentaa lihasvaivojen riskiä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle **heti**, jos sinulla on lihaskipua tai selittämättömiä lihaskramppeja tai -heikkoutta Odomzo-hoidon aikana. Lääkärin on ehkä muutettava annosta tai keskeytettävä tai lopetettava hoito kokonaan.
- Veren luovuttaminen on kiellettyä Odomzo-hoidon aikana ja 20 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Jos olet mies, et saa siittää lasta tai luovuttaa siemennestettä missään vaiheessa hoidon aikana tai 6 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.
- Lääkäri tarkistaa ihosi säännöllisesti ihon toisen syöpätyypin varalta, jota kutsutaan okasolusyöväksi. Ei tiedetä, voiko Odomzo-hoitoon liittyä okasolusyöpää. Tämäntyyppinen syöpä esiintyy yleensä auringon vaurioittamalla iholla, ei leviä ja voidaan parantaa. Kerro lääkärille, jos huomaat mitä tahansa ihomuutoksia.
- Älä anna tätä lääkettä kenellekään toiselle. Palauta käyttämättömät kapselit hoidon lopussa. Keskustele lääkärin tai apteekin kanssa lääkkeiden palautuksesta.

Verikokeet Odomzo-hoidon aikana

Lääkäri pyytää verikokeita ennen hoitoa ja mahdollisesti myös hoidon aikana. Niillä tutkitaan lihasten terveyttä mittaamalla, paljonko veressä on kreatiinikinaasi-nimistä entsyymiä.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Alle 18-vuotiaiden lasten tai nuorten ei pidä käyttää Odomzoa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä havaittiin ongelmia kasvavissa hampaissa ja luissa. Odomzo voi pysäyttää luiden kasvun lapsilla ja nuorilla. Tämä voi tapahtua myös hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Muut lääkevalmisteet ja Odomzo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita. Odomzo voi näet vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Jotkin muut lääkkeet saattavat myös häiritä Odomzon vaikutusta tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista:

- lääkkeitä, kuten statiinit ja fibraattijohdokset, joita käytetään korkeiden kolesterolin ja lipidiarvojen hoitoon
- B₃-vitamiini eli niasiini
- lääkkeitä, kuten metotreksaatti, mitoksantroni, irinotekaani tai topotekaani, joita käytetään tiettyjen syöpien tai muiden sairauksien kuten vaikeiden nivelvaivojen (nivelreuma) ja psoriaasin hoitoon
- lääkkeitä, kuten telitromysiini, rifampisiini tai rifabutiini, joita käytetään bakteeritulehdusten hoitoon
- lääkkeitä, kuten ketokonatsoli (ei koske shampoita ja voiteita), itrakonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- lääkkeitä, kuten klorokiini ja hydroksiklorokiini, joita käytetään loistartuntojen ja muiden

- sairauksien, kuten nivelreuman tai punahukan, hoitoon
- lääkkeit, kuten ritonaviiri, sakinaviiri tai tsidovudiini, joita käytetään AIDSin tai HIVin hoitoon
- lääkkeit, kuten karbamatsepiini, fenytoiini tai fenobarbitaali, joita käytetään akuuttien kouristuskohotausten hoitoon
- nefatsodoni, jota käytetään masennuksen hoitoon
- penisillamiini, jota käytetään nivelreuman hoitoon
- rohdosvalmiste mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), jota käytetään masennuksen hoitoon.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Odomzon ottoa.

Näitä lääkkeitä on käytettävä varoen tai niitä on ehkä vältettävä Odomzo-hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri saattaa määrätä sinulle jotakin toista lääkettä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulle määrätään Odomzo-hoidon aikana muuta lääkettä, jota et ole käyttänyt aiemmin.

Raskaus

Älä ota Odomzoa, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta hoidon aikana tai 20 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Lopeta Odomzon käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana. Odomzo saattaa aiheuttaa vauvalle vaikeita kehityshäiriöitä tai johtaa sikiön kuolemaan. Lääkärin antamat erityisohjeet (Odomzon raskaudenehkäisyohjelma) sisältävät tietoja erityisesti Odomzon sikiövaikutuksista.

Imetys

Älä imetä hoidon aikana äläkä 20 kuukauteen hoidon päätyttyä. Ei tiedetä, voiko Odomzo erittyä rintamaitoon ja olla vauvalle haitallinen.

Hedelmällisyys

Odomzo saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet hankkivasi lapsia tulevaisuudessa.

Ehkäisy naisille ja miehille

Naiset

Selvitä lääkäriltä ennen Odomzo-hoidon aloittamista, voitko tulla raskaaksi, vaikka kuukautisesi olisivat loppuneet (vaihdevuodet). On tärkeää tarkistaa lääkäriltä, onko raskauden riski olemassa.

Jos voit tulla raskaaksi:

- sinun on ryhdyttävä varotoimenpiteisiin, jotta et tule raskaaksi Odomzo-hoidon aikana
- sinun on käytettävä Odomzo-hoidon ajan kahta ehkäisymenetelmää eli yhtä erittäin tehokasta menetelmää ja yhtä estemenetelmää (ks. esimerkit jäljempänä)
- sinun on jatkettava tällaisen ehkäisyn käyttöä 20 kuukauden ajan Odomzo-hoidon päättymisen jälkeen, koska lääkeainejäämiä on kehossa vielä pitkään.

Lääkäri keskustele kanssasi sinulle sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.

Sinun on käytettävä yhtä erittäin tehokasta menetelmää, joita ovat esimerkiksi:

- ehkäisykierukka
- kirurginen sterilisaatio.

Sinun on käytettävä myös yhtä estemenetelmää, joita ovat esimerkiksi:

- kondomi (ja spermisidi, mikäli saatavilla)
- pessaari (ja spermisidi, mikäli saatavilla)

Lääkäri tekee sinulle raskaustestin:

- hoidon aloittamista edeltävien 7 päivän aikana varmistaakseen, että et ole raskaana
- joka kuukausi hoidon aikana.

Kerro lääkärille heti, jos hoidon aikana tai 20 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä

- epäilet jostain syystä, että ehkäisymenetelmä ei ole toiminut
- kuukautiset loppuvat
- lopetat ehkäisyn käytön
- ehkäisymenetelmää on vaihdettava

Miehet

Käytä aina kondomia (spermisidin kanssa, jos saatavilla), jos olet yhdynnässä naisen kanssa Odomzo-hoidon aikana, vaikka sinulle olisi tehty sterilisaatioleikkaus eli vasektomia. Tee näin vielä 6 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

Kerro heti lääkärille, jos kumppanisi tulee raskaaksi Odomzo-hoitosi aikana tai 6 kuukauden sisällä hoidon päättymisestä.

Et saa siittää lasta tai luovuttaa siemennestettä hoidon aikana tai 6 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että Odomzo vaikuttaisi ajokykyyn tai työkalujen tai koneiden käyttökykyyn. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

Odomzo sisältää laktoosia

Odomzo sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

3. Miten Odomzoa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Suosittelun annos on 200 mg (1 kapseli) vuorokaudessa.

- Ole syömättä 2 tuntia ennen Odomzon ottoa ja 1 tunnin ajan sen jälkeen.
- Ota kapseli suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Tällöin on helpompaa muistaa, milloin lääke pitää ottaa.
- Nielaise kapseli kokonaisuutena. Kapselia ei saa avata, pureskella eikä murskata. Kosketusta kapselin sisältöön tulee välttää, koska se voi aiheuttaa haittavaikutuksia.

Älä muuta annosta keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Lääkärin määräämää suositeltua annosta ei saa ylittää. Jos oksennat kapselin oton jälkeen, älä ota lisää kapsleita ennen seuraavaa annosta.

Odomzo-hoidon kesto

Jatka Odomzon käyttöä niin pitkään kuin lääkäri on määrännyt. Jos sinulla on kysyttävää Odomzo-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Odomzoa kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Odomzoa kuin sinun pitäisi tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu heti sairaalaan. Ota lääke, pakkaus ja pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Odomzoa

Jos unohdat ottaa Odomzo-annosta, ota se heti kun huomaat sen. Jos enemmän kuin 6 tuntia on mennyt edellisestä annoksesta, hyppää unohtuneen annoksen yli ja ota seuraava annos aikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Odomzon oton

Älä lopeta Odomzon käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Odomzo saattaa aiheuttaa vaikeita kehityshäiriöitä. Tämän lääkkeen käytön aikana ei saa tulla raskaaksi (lisätiedot kohdassa 2, ”Raskaus”, ”Imetys”, ”Hedelmällisyys” ja ”Ehkäisy naisille ja miehille”).

Lopeta Odomzon käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista, sillä ne voivat olla allergisen reaktion merkkejä:

- hengitys- tai nielemisvaikeus
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittava ihottuma tai koholla olevia paukamia.

Jotkin haittavaikutukset saattavat olla vakavia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista:

- vaikeat lihaskrampit, lihaskipu tai lihasheikkous. Nämä voivat olla merkkejä niin kutsutusta rabdomyolyysista, joka aiheuttaa lihaskudoksen vaurioitumista.
- virtsan tummuus, virtsanerityksen väheneminen tai virtsanerityksen loppuminen. Nämä voivat olla merkkejä lihassyiden vauriosta, joka on haitallinen munuaisille.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Jos jokin näistä haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset: yli 1 käyttäjällä 10:stä

- lihaskrampit, lihaskipu, luu-, nivelside- tai jännekipu
- kuukautisten poisjäänti
- ripuli tai närästys
- ruokahalun heikkeneminen
- päänsärky
- makuaistin häiriö tai kummallinen maku suussa
- kipu vatsassa
- pahoinvointi
- oksentelu
- kutina
- hiustenlähtö
- väsymys
- kipu
- painon lasku.

Yleiset: enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- mahavaivat tai ruoansulatusvaivat
- ummetus
- ihottuma
- poikkeava karvankasvu
- jano, virtsanerityksen väheneminen, painon lasku, ihon kuivuus ja punoitus, ärtynyys (mahdollisia elimistön nestehukan oireita).

Odomzo-hoidon aikana myös jotkin **verikoetulokset** saattavat olla **poikkeavia**. Nämä toimivat

hälytysmerkinä lääkärille mahdollisista muutoksista joidenkin elintesi toiminnassa, esimerkiksi:

- seuraavien entsyymien pitoisuuden suureneminen: kreatiiniikinaasi (lihasten toiminta), lipaasi ja/tai amylaasi (haiman toiminta), alaniiniaminotransferaasi ja/tai aspartaattiaminotransferaasi (maksan toiminta)
- kreatiniinipitoisuuden suureneminen (munuaisten toiminta)
- veren sokeripitoisuuden suureneminen (hyperglykemia)
- veren hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen (hemoglobiini kuljettaa happea veressä)
- veren valkosolujen vähyys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Odomzon säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Odomzo sisältää

- Vaikuttava aine on sonidegibi. Yksi kapseli sisältää sonidegibifosfaattia vastaten 200 mg sonidegibia.
- Muut aineet ovat:
 - Kapselin sisältö: krospovidoni tyyppi A, laktoosimonohydraatti (katso kohta 2. Odomzo sisältää laktoosia), magnesiumstearaatti, poloksameeri 188, piioksidi, vedetön kolloidinen, natriumlauryylisulfaatti.
 - Kapselin kuori: liivate, rautaoksidi punainen (E172), titaanidioksidi (E171).
 - Painomuste: rautaoksidi musta (E172), propyleeniglykoli (E1520), shellakka.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Odomzo 200 mg kapselit ovat vaaleanpunaisia ja läpinäkymättömiä. Niissä on merkinnät ”SONIDEGIB 200MG” ja ”NVR”.

Odomzo toimitetaan yksittäispakatuissa rei'itetyissä läpipainopakkauksissa, jotka sisältävät 10 x 1 kapselia. Sitä on saatavilla 10 ja 30 kapselin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Kaikille potilaille annetaan osana Odomzo-valmisteen raskaudenohjelmaa:

- Potilaan esite
- Potilaan muistutuskortti

Lisätietoja saa kyseisistä materiaaleista.