

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Odomzo 200 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg sonidegiba (u obliku sonidegibfosfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 38,6 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Neprozirna ružičasta tvrda kapsula koja sadrži bijeli do gotovo bijeli prašak s granulama, s oznakom „NVR“ otisnutom crnom tintom na kapici i oznakom „SONIDEGIB 200MG“ otisnutom crnom tintom na tijelu.

Veličina kapsule je „00“ (dimenzije 23,3 x 8,53 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odomzo je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica koji nisu pogodni za kurativni kirurški zahvat ili radioterapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Odomzo se smije propisivati samo od strane liječnika specijalista ili pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju odobrene indikacije.

Doziranje

Preporučena doza je 200 mg sonidegiba jedanput dnevno, peroralno.

Liječenje treba nastaviti dokle god se opaža klinička korist ili dok se ne razvije neprihvatljiva toksičnost.

Prilagodbe doze zbog povišenja kreatin fosfokinaze (CPK) i nuspojava povezanih s mišićima

Zbog povišenja CPK-a i nuspojava povezanih s mišićima može biti potreban privremeni prekid doziranja i/ili smanjenje doze lijeka Odomzo.

U Tablici 1 naveden je sažetak preporuka za prekid doziranja i/ili smanjenje doze lijeka Odomzo kod zbrinjavanja simptomatskih povišenja CPK-a i nuspojava povezanih s mišićima (kao što su mialgija, miopatija i/ili spazam).

Tablica 1 Preporučene prilagodbe doze i zbrinjavanje simptomatskih povišenja CPK-a i nuspojava povezanih s mišićima

Težina povišenja CPK-a	Prilagodbe doze* i preporuke za zbrinjavanje
Stupanj 1 [povišenje CPK > GGN – 2,5 x GGN]	- Nastaviti liječenje istom dozom i pratiti razine CPK-a svaki tjedan dok se ne vrate na početnu razinu, a nakon toga svaki mjesec. Pratiti promjene mišićnih simptoma do povratka na početno stanje. - Redovito provjeravati bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu) i osigurati dostatnu hidraciju bolesnika.
Stupanj 2 bez oštećenja bubrega (serumski Cr ≤ GGN) [povišenje CPK > 2,5 x GGN - 5 x GGN]	- Prekinuti liječenje i pratiti razine CPK-a svaki tjedan do povratka na početnu razinu. - Pratiti promjene mišićnih simptoma do povratka na početno stanje. Nakon povratka na početno stanje, ponovno nastaviti liječenje istom dozom i mjeriti CPK svaki mjesec nakon toga. - Redovito provjeravati bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu) i osigurati dostatnu hidraciju bolesnika. - Ako se simptomi ponovno pojave, prekinuti liječenje do povratka na početno stanje. Ponovno uvesti sonidegib u dozi od 200 mg svaki drugi dan te slijediti iste preporuke za praćenje. Ako simptomi ustraju usprkos doziranju svakog drugog dana, razmotriti trajni prekid liječenja.
Stupanj 3 ili 4 bez oštećenja bubrega (serumski Cr ≤ GGN) [Stupanj 3 (povišenje CPK > 5 x GGN - 10 x GGN)] [Stupanj 4 (povišenje CPK > 10 x GGN)]	- Prekinuti liječenje i pratiti razine CPK-a svaki tjedan do povratka na početnu razinu. Pratiti promjene mišićnih simptoma do povratka na početno stanje. - Redovito provjeravati bubrežnu funkciju (kreatinin u serumu) i osigurati dostatnu hidraciju bolesnika. - Ako bubrežna funkcija nije oštećena, a CPK se vrati na početnu razinu, razmotriti nastavak liječenja s 200 mg svaki drugi dan. Razine CPK-a trebaju se mjeriti svaki tjedan tijekom 2 mjeseca nakon ponovnog uvođenja sonidegiba, te svaki mjesec nakon toga.

Stupanj 2, 3 ili 4 uz oštećenje bubrega (serumski Cr > GGN)	• Ako je bubrežna funkcija oštećena, prekinuti liječenje i osigurati dostatnu hidraciju bolesnika, te procijeniti ostale sekundarne uzroke oštećenja funkcije bubrega. • Pratiti razine CPK-a i kreatinina u serumu svaki tjedan do povratka na početne razine. Pratiti promjene mišićnih simptoma do povratka na početno stanje. • Ako se razine CPK-a i kreatinina u serumu vrate na početnu razinu, razmotriti nastavak liječenja s 200 mg svaki drugi dan i mjeriti razine CPK-a svaki tjedan tijekom 2 mjeseca te svaki mjesec nakon toga; u suprotnom trajno prekinuti liječenje.
--	--

* Gore navedene preporuke za prilagodbu doze temelje se na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), verzija 4.03, koje je razvio Nacionalni institut za rak (SAD). CTCAE je standardizirana klasifikacija štetnih događaja koja se koristi u ocjeni lijekova za terapiju raka.

Cr: kreatinin; GGN: gornja granica normale

Ostale prilagodbe doze

Zbrinjavanje teških ili nepodnošljivih nuspojava moglo bi zahtijevati privremeni prekid doziranja (s naknadnim smanjenjem doze ili bez njega) ili trajni prekid terapije.

Kada je potreban privremeni prekid doziranja, valja razmotriti nastavak liječenja lijeka Odomzo u istoj dozi nakon ublažavanja nuspojave do $\leq$ stupnja 1.

Ako je potrebno smanjenje doze, dozu tada treba smanjiti na 200 mg svaki drugi dan. Ako se ista nuspojava pojavi nakon prebacivanja na doziranje svaki drugi dan i ne dođe do njezina poboljšanja, potrebno je razmotriti trajni prekid liječenja lijeka Odomzo.

Zbog dugog poluvijeka sonidegiba, općenito se očekuje da će do punog učinka prekida doziranja ili prilagodbe doze sonidegiba zbog nuspojava doći nakon nekoliko tjedana (vidjeti dio 5.2).

Trajanje liječenja

U kliničkim ispitivanjima liječenje lijeka Odomzo nastavljalo se do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Prekidi liječenja u trajanju do 3 tjedna bili su dopušteni na temelju individualne podnošljivosti.

Korist nastavka liječenja treba redovito procjenjivati, pri čemu će se optimalno trajanje terapije razlikovati za svakog pojedinog bolesnika.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Sonidegib nije bio ispitivan u posebnoj farmakokinetičkom ispitivanju u bolesnika s oštećenjem bubrega. Na temelju dostupnih podataka, eliminacija sonidegiba putem bubrega je zanemariva. Analizom populacijske farmakokinetike ustanovljeno je da blago ili umjereno oštećenje bubrega nije imalo značajan učinak na prividni klirens (CL/F) sonidegiba, što upućuje na to da prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika u dobi od 65 i više godina ukazuju na to da nije potrebna prilagodba doze u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Odomzo u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina s karcinomom bazalnih stanica nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Odomzo je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule se moraju progutati cijele. Ne smiju se žvakati ili drobiti. Kapsule se ne smiju otvarati zbog rizika od teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Odomzo se mora uzeti najmanje dva sata nakon obroka i najmanje jedan sat prije sljedećeg obroka kako bi se prevenirao povećani rizik od nuspojava uslijed povećane izloženosti sonidegibu kada se uzima uz obrok (vidjeti dio 5.2). Ako dođe do povraćanja tijekom liječenja, nije dopušteno ponovno uzimanje doze prije sljedeće doze po rasporedu.

Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti čim se to uvidi, osim ako je prošlo više od šest sati od kada je prema rasporedu trebala biti uzeta; u tom slučaju bolesnik treba pričekati i uzeti sljedeću dozu prema rasporedu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Žene reproduktivne dobi koje se ne pridržavaju Programa za sprječavanje trudnoće uz Odomzo (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave povezane s mišićima

U ključnom ispitivanju faze II opaženi su mišićni spazmi, mialgija, miopatija i slučajevi povišenja CPK-a. U većine bolesnika liječenih lijeka Odomzo u dozi 200 mg dnevno koji su imali povišenja CPK-a stupnja 2 ili višeg, razvili su se mišićni simptomi prije povišenja CPK-a. Za većinu bolesnika mišićni simptomi i povišenja CPK-a povukli su se nakon odgovarajućeg zbrinjavanja.

Svi bolesnici koji započinju terapiju lijeka Odomzo moraju biti obaviješteni o riziku od nuspojava povezanih s mišićima, uključujući i mogućnost rhabdomiolize. Mora ih se uputiti da odmah prijave svaku neobjašnjenu mišićnu bol, osjetljivost ili slabost koja se pojavi tijekom liječenja lijeka Odomzo ili ako simptomi ustraju nakon prekida liječenja.

Razine CPK-a potrebno je provjeriti prije početka liječenja te nakon toga prema kliničkoj indikaciji, npr. ako su prijavljeni simptomi povezani s mišićima. Ako se otkriju klinički značajna povišenja CPK-a, potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je slijediti smjernice za prilagodbu doze ili prekid doziranja (vidjeti dio 4.2). Zbrinjavanje povišenja CPK-a visokog stupnja pomoću potporne terapije, uključujući odgovarajuću hidraciju, potrebno je razmotriti u skladu s nacionalnim standardima medicinske prakse i smjernicama za liječenje.

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi uočavanja simptoma povezanih s mišićima ako se Odomzo koristi u kombinaciji s određenim lijekovima koji mogu povećati potencijalni rizik od razvoja mišićne toksičnosti (npr. CYP3A4 inhibitori, klorokin, hidroksiklorokin, derivati fibratne kiseline, penicilamin, zidovudin, niacin i inhibitori HMG-CoA reduktaze) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s neuromuskularnim poremećajima (npr. upalne miopatije, mišićna distrofija, amiotrofična lateralna skleroza, spinalna mišićna atrofija) moraju se pažljivo pratiti zbog povećanog rizika od mišićne toksičnosti.

Embriofetalna smrt ili teške urođene anomalije

Odomzo može uzrokovati embriofetalnu smrt ili teške urođene anomalije ako se primjenjuje u trudnica. Na temelju mehanizma djelovanja, u ispitivanjima na životinjama pokazalo se da je sonidegib teratogen i fetotoksičan. Žene koje uzimaju Odomzo ne smiju biti trudne niti zatrudnjeti tijekom liječenja te u razdoblju od 20 mjeseci nakon završetka liječenja.

Kriteriji za definiranje žene reproduktivne dobi

Žena reproduktivne dobi u Programu za sprječavanje trudnoće uz Odomzo definirana je kao spolno zrela ženska osoba koja

- je imala menstruaciju bilo kada tijekom prethodnih 12 uzastopnih mjeseci,
- nije bila podvrgnuta histerektomiji ili bilateralnoj ooforektomiji, ili koja nema medicinski potvrđeno trajno prijevremeno zatajenje jajnika,
- nema XY genotip, Turnerov sindrom ili agenezu maternice,
- postane amenoroična nakon terapije za rak, uključujući liječenje lijeka Odomzo.

Savjetovanje

Za žene reproduktivne dobi

Odomzo je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje se ne pridržavaju Programa za sprječavanje trudnoće uz Odomzo. Žena reproduktivne dobi mora razumjeti da:

- Odomzo izlaže nerođeno dijete teratogenom riziku.
- ne smije uzimati Odomzo ako je trudna ili planira zatrudnjeti.
- mora imati negativan test na trudnoću, koji je obavio zdravstveni radnik unutar 7 dana prije početka liječenja lijeka Odomzo.
- mora imati negativan test na trudnoću svaki mjesec tijekom liječenja, čak i ako je postala amenoroična.
- ne smije zatrudnjeti dok uzima Odomzo te 20 mjeseci nakon posljednje doze.
- mora biti sposobna pridržavati se učinkovitih mjera kontracepcije.
- mora koristiti 2 metode preporučene kontracepcije (vidjeti dio „Kontracepcija“ u nastavku i dio 4.6) dok uzima Odomzo, osim ako se obveže da neće imati spolne odnose (apstinencija).
- mora reći svom zdravstvenom radniku ako se dogodi bilo što od navedenoga tijekom liječenja i tijekom 20 mjeseci nakon zadnje doze:
 - ako zatrudni ili iz bilo kojeg razloga misli da bi mogla biti trudna,
 - ako joj izostane očekivana menstruacija,
 - ako prestane koristiti kontracepciju, osim ako se obveže da neće imati spolne odnose (apstinencija),
 - ako treba promijeniti kontracepciju.
- ne smije dobiti dok uzima Odomzo te 20 mjeseci nakon zadnje doze.

Za muškarce

Sonidegib može prijeći u sjeme. Da bi se izbjegla potencijalna izloženost fetusa tijekom trudnoće, bolesnik mora razumjeti da:

- Odomzo izlaže nerođeno dijete teratogenom riziku ako se muškarac upušta u nezaštićenu spolnu aktivnost s trudnicom.
- mora uvijek koristiti preporučenu kontracepciju (vidjeti dio „Kontracepcija“ u nastavku i dio 4.6).
- mora reći svom zdravstvenom radniku ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima Odomzo ili tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Za zdravstvene radnike

Zdravstveni radnici moraju educirati bolesnike kako bi razumjeli i prihvatili sve uvjete Programa za sprječavanje trudnoće uz Odomzo.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti dvije metode preporučene kontracepcije, uključujući jednu visoko učinkovitu metodu i metodu barijere dok uzimaju Odomzo i još 20 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Muškarci

Muški bolesnici, čak i oni koji su se podvrgli vazektomiji, moraju uvijek koristiti kondom (sa spermicidom, ako je dostupan) kada imaju spolne odnose sa ženskom partnericom dok uzimaju Odomzo te 6 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

Testiranje na trudnoću

Status trudnoće žena reproduktivne dobi mora se utvrditi unutar 7 dana prije početka liječenja lijeka Odomzo te svaki mjesec tijekom liječenja pomoću testa koji provodi zdravstveni radnik. Testovi na trudnoću moraju imati minimalnu osjetljivost od 25 mIU/ml, ovisno o lokalnoj dostupnosti. U slučaju trudnoće, liječenje se ne smije započeti. U slučaju da dođe do trudnoće tijekom liječenja, primjena lijeka Odomzo mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 5.3). Bolesnice u kojih dođe do amenoreje tijekom liječenja lijeka Odomzo trebaju nastaviti s mjesečnim testiranjem na trudnoću tijekom liječenja.

Ograničenja propisivanja i izdavanja lijeka ženama reproduktivne dobi

Prvo propisivanje i izdavanje lijeka Odomzo treba provesti unutar 7 dana od negativnog testa na trudnoću. Recepti za Odomzo trebaju biti ograničeni na 30 dana liječenja, pri čemu je za nastavak liječenja potreban novi recept.

Edukacijski materijali

Kako bi se pružateljima zdravstvene skrbi i bolesnicima pomoglo da izbjegnu embrionalnu i fetalnu izloženost Odomzu, nositelj odobrenja osigurat će edukacijske materijale (Program za sprječavanje trudnoće uz Odomzo) kako bi dodatno informirao o potencijalnim rizicima povezanim s primjenom ovog lijeka.

Darivanje krvi

Bolesnike treba uputiti da ne daruju krv dok uzimaju Odomzo te najmanje 20 mjeseci nakon završetka liječenja.

Doniranje sjemena

Muški bolesnici ne smiju donirati sjeme dok uzimaju Odomzo te najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Preuranjeno srastanje epifize

Preuranjeno srastanje epifize prijavljeno je u pedijatrijskih bolesnika izloženih inhibitorima signalnog puta Hedgehog (Hh). U nekim slučajevima srastanje je napredovalo nakon prekida uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8).

Interakcije

Istodobno liječenje snažnim CYP induktorima (npr. rifampicin, karbamazepin ili fenitoin) treba izbjegavati, budući da se ne može isključiti rizik smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenja djelotvornosti sonidegiba (vidjeti također dio 4.5).

Karcinom pločastih stanica kože

Bolesnici s uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica imaju povećani rizik od razvoja karcinoma pločastih stanica kože. Slučajevi karcinoma pločastih stanica kože zabilježeni su u bolesnika s uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica liječenih lijeka Odomzo. Nije utvrđeno je li karcinom pločastih stanica kože povezan s liječenjem lijeka Odomzo. Stoga sve bolesnike treba rutinski pratiti dok uzimaju Odomzo, a karcinom pločastih stanica kože treba liječiti u skladu sa standardnom skrbi.

Dodatne mjere opreza

Bolesnike je potrebno uputiti da nikada ne daju ovaj lijek drugoj osobi. Sve kapsule koje ostanu neiskorištene na kraju liječenja bolesnik treba odmah zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (npr. tako da vrati kapsule svom ljekarniku ili liječniku).

Pomoćne tvari

Odomzo kapsule sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam sonidegiba odvija se prvenstveno putem CYP3A4, a istodobna primjena snažnih inhibitora ili induktora CYP3A4 može značajno povećati ili smanjiti koncentracije sonidegiba.

Tvari koje mogu povećati koncentraciju sonidegiba u plazmi

U zdravih ispitanika istodobna primjena jednokratne doze od 800 mg sonidegiba s ketokonazolom (200 mg dvaput na dan tijekom 14 dana), snažnim CYP3A inhibitorom, rezultirala je povećanjem AUC-a sonidegiba od 2,25 puta i C_{max} od 1,49 puta, u usporedbi s primjenom samog sonidegiba. Dulje trajanje istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. više od 14 dana) dovest će do veće promjene izloženosti sonidegibu temeljeno na simulaciji. Ako je potrebna istodobna primjena snažnog CYP3A inhibitora, doza sonidegiba treba se smanjiti na 200 mg svaki drugi dan. Snažni CYP3A inhibitori uključuju, između ostalog, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i nefazodon. Ako se jedna od ovih tvari primjenjuje zajedno sa sonidegibom, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja štetnih događaja.

Tvari koje mogu smanjiti koncentraciju sonidegiba u plazmi

U zdravih ispitanika istodobna primjena jednokratne doze od 800 mg sonidegiba s rifampicinom (600 mg dnevno tijekom 14 dana), snažnim induktorom CYP3A, rezultirala je smanjenjem AUC-a sonidegiba od 72% i C_{max} od 54%, u usporedbi s primjenom samog sonidegiba. Istodobna primjena sonidegiba sa snažnim induktorima CYP3A smanjuje koncentraciju sonidegiba u plazmi. Istodobnu primjenu snažnih CYP3A induktora treba izbjegavati; to uključuje, između ostaloga, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Ako se snažni induktor CYP3A4 mora primjenjivati istodobno sa sonidegibom, treba razmotriti povećanje dnevne doze sonidegiba na 400-800 mg. Za ovu dozu sonidegiba predviđa se da će prilagoditi AUC rasponu opaženom bez induktora na temelju farmakokinetičkih podataka kada istodobno liječenje induktorom ne traje dulje od 14 dana. Dulje istodobno liječenje induktorom se ne preporučuje zato što će se izloženost sonidegibu smanjiti, a to može narušiti djelotvornost. Ako se prekine primjena snažnog induktora, treba nastaviti s dozom sonidegiba koja se primjenjivala prije početka primjene snažnog induktora.

Rezultati iz kliničkog ispitivanja pokazali su promjenu u izloženosti sonidegibu (smanjenje AUC-a za 32% i C_{max} za 38%) nakon istodobne primjene jednokratne doze lijeka Odomzo 200 mg s esomeprazolom (inhibitor protonske pumpe) od 40 mg dnevno tijekom 6 dana u zdravih ispitanika. Ne očekuje se da će ova interakcija biti klinički značajna.

Učinci sonidegiba na druge lijekove

Sonidegib je kompetitivni inhibitor CYP2B6 i CYP2C9 *in vitro*. Međutim, rezultati ispitivanja interakcija između lijekova u bolesnika s rakom pokazali su da je sistemska izloženost bupropionu (supstrat za CYP2B6) i varfarinu (supstrat za CYP2C9) nepromijenjena kada se primjenjuju istodobno sa sonidegibom. Sonidegib je također inhibitor proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (IC₅₀ ~1,5 μM). Bolesnike koji istodobno uzimaju supstrate BCRP transportera treba pažljivo pratiti zbog nuspojava. Tvari koje su supstrati BCRP-a s uskim terapijskim rasponom (npr. metotreksat, mitoksantron, irinotekan, topotekan) treba izbjegavati.

Tvari koje mogu povećati broj nuspojava povezanih s mišićima

Zbog preklapajućih toksičnosti, bolesnici koji uzimaju Odomzo, a uzimaju i lijekove za koje je poznato da povećavaju rizik od toksičnosti povezane s mišićima mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja nuspojava povezanih s mišićima. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti i razmotriti prilagodbu doze ako se razviju mišićni simptomi.

U ključnom ispitivanju faze II, 12 (15,2%) bolesnika liječenih lijeka Odomzo 200 mg uzelo je istodobno inhibitore HMG-CoA reduktaze (9 je uzelo pravastatin, 3 je uzelo inhibitore HMG-CoA reduktaze koji nisu bili pravastatin, a uključivali su rosuvastatin i simvastatin). Od tih bolesnika, 7 (58,3%) je imalo mišićne simptome najviše stupnja 1, dok su 43 (64,1%) bolesnika koji nisu uzimali inhibitore HMG-CoA reduktaze imali simptome najviše stupnja 3. Nijedan bolesnik koji je uzimao inhibitore HMG-CoA reduktaze nije imao povišenja CPK-a stupnja 3/4, za razliku od 6 (9,0%) bolesnika koji nisu uzimali inhibitore HMG-CoA reduktaze.

Interakcija s hranom

Bioraspoloživost sonidegiba povećava se u prisutnosti hrane (vidjeti dio 5.2). Odomzo se mora uzeti najmanje dva sata nakon obroka i najmanje jedan sat prije sljedećeg obroka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Zbog rizika od embriofetalne smrti ili teških urođenih anomalija uzrokovanih sonidegibom, žene koje uzimaju Odomzo ne smiju biti trudne niti zatrudnjati tijekom liječenja te u razdoblju od 20 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Odomzo je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje se ne pridržavaju Programa sprječavanja trudnoće uz Odomzo (vidjeti dio 4.3).

U slučaju trudnoće ili izostanka menstruacije

Ako bolesnica zatrudni, ako joj izostane menstruacija ili ako iz bilo kojeg razloga posumnja da bi mogla biti trudna, mora odmah obavijestiti liječnika koji provodi liječenje.

Za perzistentni izostanak menstruacije tijekom liječenja lijeka Odomzo treba se pretpostaviti da ukazuje na trudnoću dok se ne provede medicinska procjena i ne dobije potvrda.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju biti sposobne pridržavati se učinkovitih mjera kontracepcije. Moraju koristiti dvije metode preporučene kontracepcije, uključujući jednu visoko učinkovitu metodu i metodu barijere, tijekom terapije lijeka Odomzo te 20 mjeseci nakon zadnje doze. Žene u reproduktivnoj dobi čije su menstruacije neredovite ili su prestale moraju slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji.

Muškarci

Nije poznato je li sonidegib prisutan u sjemenu. Muškarci ne smiju začeti dijete ili donirati sjeme dok uzimaju Odomzo te najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Da bi se izbjegla potencijalna izloženost fetusa tijekom trudnoće, muški bolesnici, čak i oni koji su se podvrgli vazektomiji, moraju uvijek koristiti kondom (sa spermicidom, ako je dostupan) za vrijeme spolnih odnosa sa ženskom partnericom dok uzimaju Odomzo te 6 mjeseci nakon zadnje doze.

U nastavku su navedeni preporučeni oblici visoko učinkovitih metoda

- Podvezivanje jajovoda
- Vazektomija
- Unutarmaternalni uložak

U nastavku su navedene preporučene metode barijere

- Bilo koji kondom za muškarce (sa spermicidom, ako je dostupan)
- Dijafragma (sa spermicidom, ako je dostupna)

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sonidegiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogenost i fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Odomzo je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sonidegib u majčino mlijeko. Zbog potencijala za ozbiljne nuspojave, kao što su ozbiljni poremećaji u razvoju dojene novorođenčadi/dojenčadi uzrokovani sonidegibom, žene ne smiju dojiti dok uzimaju Odomzo te 20 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Podaci iz ispitivanja na štakorima i psima ukazuju na to da muška i ženska plodnost može biti nepovratno narušena uz liječenje lijeka Odomzo (vidjeti dio 5.3). Nadalje, u kliničkim ispitivanjima zabilježena je amenoreja u žena reproduktivnog potencijala (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja lijeka Odomzo sa ženama reproduktivnog potencijala treba razgovarati o strategijama očuvanja plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Odomzo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ključno ispitivanje faze II procjenjivalo je sigurnost lijeka Odomzo u ukupno 229 odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom bazalnih stanica. Bolesnici su bili liječeni lijeka Odomzo 200 mg na dan (n=79) ili lijeka Odomzo 800 mg na dan (n=150). Medijan trajanja liječenja bio je 11,0 mjeseci za bolesnike liječene lijeka Odomzo u preporučenoj dozi od 200 mg (raspon 1,3 do 41,3 mjeseci). Došlo je do jednog smrtnog slučaja za vrijeme liječenja ili unutar 30 dana od posljednje uzete doze u bolesnika s ili metastatskim ili lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica koji su uzimali Odomzo 200 mg.

Najčešće nuspojave koje su se javile u $\geq 10\%$ bolesnika liječenih lijeka Odomzo 200 mg bile su mišićni spazmi, alopecija, disgeuzija, umor, mučnina, mišićno-koštana bol, proljev, smanjena tjelesna težina, smanjeni apetit, mialgija, bol u abdomenu, glavobolja, bol, povraćanje i pruritus.

Najčešće nuspojave stupnja 3/4 koje su se javile u $\geq 2\%$ bolesnika liječenih Odomzo 200 mg bile su umor, smanjena tjelesna težina i mišićni spazmi.

Među prijavljenim nuspojavama (Tablica 2), učestalost je bila veća u bolesnika koji su uzimali Odomzo 800 mg nego u bolesnika koji su uzimali Odomzo 200 mg, osim kad je riječ o mišićno-koštanoj boli, proljevu, boli u abdomenu, glavobolji i pruritusu. To je vrijedilo i za nuspojave stupnja 3/4, osim za umor.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave za preporučenu dozu iz ključnog kliničkog ispitivanja faze II (Tablica 2) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA), verzija 18. Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave su rangirane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Nuspojave zabilježene u ključnom ispitivanju faze II

Primarni organski sustav Preporučeni pojam	Učestalost svih stupnjeva 200 mg
Poremećaji metabolizma i prehrane	
smanjeni apetit	vrlo često
dehidracija	često
Poremećaji živčanog sustava	
disgeuzija	vrlo često
glavobolja	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	
mučnina	vrlo često
proljev	vrlo često
bol u abdomenu	vrlo često
povraćanje	vrlo često
dispepsija	često
konstipacija	često
gastroezofagealni refluks	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
alopecija	vrlo često
pruritus	vrlo često
osip	često
poremećeni rast kose	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
mišićni grčevi	vrlo često
mišićno-koštana bol	vrlo često
mialgija	vrlo često
miopatija [umor mišića i slabost mišića]	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
amenoreja*	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
umor	vrlo često
bol	vrlo često
Pretrage	
smanjena tjelesna težina	vrlo često
* Od 79 bolesnika koji su primali Odomzo 200 mg, 5 su bile žene reproduktivne dobi. Među tim ženama, amenoreja je zabilježena u 1 bolesnice (20%).	

Klinički relevantna odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga

Najčešće prijavljena odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga stupnja 3/4 s incidencijom od $\geq 5\%$ koja

su se javila u bolesnika liječenih lijeka Odomzo 200 mg bila su povišena lipaza i povišeni CPK u krvi (Tablica 3).

Tablica 3 Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga*

Laboratorijska pretraga	Učestalost svih stupnjeva 200 mg
Hematološki parametri	
sniženi hemoglobin	vrlo često
sniženi broj limfocita	vrlo često
Biokemijski parametri	
povišeni kreatinin u serumu	vrlo često
povišena kreatin fosfokinaza (CPK) u serumu	vrlo često
povišena glukoza u krvi	vrlo često
povišena lipaza	vrlo često
povišena alanin aminotransaminaza (ALT)	vrlo često
povišena aspartat aminotransaminaza (AST)	vrlo često
povišena amilaza	vrlo često
* Na temelju najgore laboratorijske vrijednosti nakon liječenja bez obzira na početnu vrijednost, stupnjevi prema CTCAE-u verzija 4.03	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s mišićima, uključujući povišenje CPK-a

Mišićna toksičnost klinički je najrelevantnija nuspojava prijavljena u bolesnika koji su primali terapiju sonidegibom i vjeruje se da je učinak skupine inhibitora signalnog puta Hedgehog (Hh). U ključnom ispitivanju faze II mišićni spazmi bili su najčešće nuspojave „povezane s mišićima“, a bili su prijavljeni u manje bolesnika u skupini koja je primala Odomzo 200 mg (54%) nego u onoj koja je primala Odomzo 800 mg (69%).

Povišenje CPK-a u krvi stupnja 3/4 bilo je prijavljeno u 8% bolesnika koji su uzimali Odomzo 200 mg. U većine bolesnika koji su imali povišenja CPK-a stupnja 2 ili višeg razvili su se mišićni simptomi prije povišenja CPK-a. U tih bolesnika povećanja laboratorijskih vrijednosti CPK-a do težine stupnja 2 ili višeg imala su medijan vremena do nastupa od 12,9 tjedana (raspon 2 do 39 tjedana) nakon početka terapije lijeka Odomzo te medijan vremena do povlačenja (do normalizacije ili stupnja 1) od 12 dana (95% CI 8 do 14 dana).

Jedan bolesnik koji je primao Odomzo 200 mg imao je mišićne simptome i povišenja CPK-a iznad 10 x GGN i bile mu je potrebno intravenozno nadoknaditi tekućinu, u usporedbi sa 6 bolesnika koji su primali Odomzo 800 mg.

U ključnom ispitivanju faze II nije bilo potvrđenih prijavljenih slučajeva rabdomiolize (definirane kao razine CPK > 10 puta iznad razine prije liječenja ili početne razine u ispitivanju ili > 10 x GGN ako nije bila zabilježena početna razina plus povećanje od 1,5 puta kreatinina u serumu u odnosu na razinu prije liječenja ili početnu razinu u ispitivanju). Međutim, bio je potvrđen jedan prijavljen slučaj u bolesnika liječenog lijeka Odomzo 800 mg u ispitivanju koje nije bilo ključno.

Amenoreja

U ključnom ispitivanju faze II, u 2 (14,3%) od 14 žena ili reproduktivnog potencijala ili reproduktivne dobi steriliziranih podvezivanjem jajovoda razvila se amenoreja tijekom liječenja lijeka Odomzo 200 mg ili 800 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti u pedijatrijskoj populaciji temelji se na podacima od 16 odraslih i 60 pedijatrijskih bolesnika iz ispitivanja CLDE225X2104 te 16 odraslih i 2 pedijatrijska bolesnika iz ispitivanja CLDE225C2301. Medijan trajanja izloženosti sonidegibu tijekom ispitivanja X2104 bio je 97 dana (raspon

od 34 do 511 dana) za odrasle bolesnike te 55 dana (raspon od 2 do 289 dana) za pedijatrijske bolesnike. Medijan trajanja izloženosti sonidegibu tijekom ispitivanja C2301 bio je 2,8 mjeseci (raspon od 0,4 do 33,2 mjeseca) za odrasle bolesnike te 3,5 mjeseci (raspon od 1,3 do 5,7 mjeseci) za pedijatrijske bolesnike.

Toksičnost sonidegiba u odraslih u ispitivanjima C2301 i X2104 bila je u skladu s već poznatom toksičnošću povezanom s liječenjem koja je zabilježena u odraslih bolesnika s karcinomom bazalnih stanica. Toksičnost povezana sa sonidegibom koja je zabilježena u pedijatrijskih bolesnika bila je slična rezultatima koji su zabilježeni u odraslih uz iznimku smanjenja incidencije mišićne toksičnosti (npr. povišenja CK zabilježena u 16,7 % pedijatrijske populacije u usporedbi s 50 % odraslih u ispitivanju X2104) i bilježenja učinka na razvoj nakon rođenja, posebice uz produljenu izloženost (zabilježeni slučajevi poremećaja epifizne ploče falange, kondenzacije subhondralne kosti koljena na području ploče rasta, poremećaja fizičnog distalnog femura, hondropatije i okrhnutih zubi).

Preuranjeno srastanje epifize

Prijavljena su tri slučaja (jedan slučaj ozljede hrskavice, jedan slučaj poremećaja epifize i jedan slučaj prijeloma epifize) poremećaja epifizne ploče rasta u pedijatrijskih bolesnika liječenih sonidegibom tijekom kliničkih ispitivanja, no uzročna povezanost sa sonidegibom ne može se nedvojbeno utvrditi. Preuranjeno srastanje epifize prijavljeno je u pedijatrijskih bolesnika izloženih inhibitorima signalnog puta Hedgehog (Hh). Odomzo se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika jer njegova sigurnost i učinkovitost nisu utvrđene u toj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima postupnog povećavanja doze Odomzo se primjenjivao u dozama do 3000 mg peroralno jedanput na dan. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog štetnih događaja te im pružiti odgovarajuće potporne mjere u svim slučajevima predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XJ02

Mehanizam djelovanja

Sonidegib je oralno bioraspoloživ inhibitor Hh signalnog puta. Veže se na Smoothed (Smo), molekulu nalik receptoru povezanom s G proteinom koja pozitivno regulira Hh put, te posljedično aktivira i otpušta transkripcijske faktore onkogeno povezanog s gliomom (engl. *glioma-associated oncogene*, GLI) koji inducira transkripciju Hh ciljnih gena uključenih u proliferaciju, diferencijaciju i preživljenje. Aberantna Hh signalizacija povezana je s patogenezom nekoliko vrsta raka, uključujući karcinom bazalnih stanica. Sonidegib će vezanjem za Smo inhibirati Hh signalizaciju i posljedično blokirati signal transdukcije.

Farmakodinamički učinci

Analiza odnosa koncentracije sonidegiba u plazmi i QTc intervala pokazala je da je gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti za produljenje QTc intervala bila ispod 5 msec pri C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za dnevne doze od 800 mg, što pruža 2,3 puta veću izloženost u plazmi u usporedbi s preporučenom dozom od 200 mg. Stoga se ne očekuje da će terapijske doze Odomzo uzrokovati klinički značajno produljenje QTc-a. Nadalje, koncentracije sonidegiba u plazmi iznad onih postignutih terapijskim dozama nisu bile povezane s aritmijama opasnim po život ili *torsades de pointes*.

Odgovor tumora bio je neovisan o dozi Odomzo ili koncentraciji u plazmi u rasponu doze od 200 mg do 800 mg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze II dviju razina doze (200 mg ili 800 mg jedanput na dan) lijeka Odomzo provedeno je na 230 bolesnika ili s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica (luKBS) (n=194) ili metastatskim karcinomom bazalnih stanica (mKBS) (n=36). Od tih 230 bolesnika, 16 ih je imalo dijagnozu Gorlinovog sindroma (15 luKBS i 1 mKBS). Odrasli bolesnici (≥ 18 godina) s luKBS-om ili mKBS-om koji nisu bili kandidati za radioterapiju, kirurški zahvat ili druge lokalne terapije, bili su randomizirani na primanje lijeka Odomzo u dozi od 200 mg ili 800 mg dnevno do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanju bio je stopa objektivnog odgovora prema modificiranim Kriterijima za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (mRECIST, engl. *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) u bolesnika s luKBS-om i prema RECIST 1.1 u bolesnika s mKBS-om kako je utvrđeno centralnim ocjenjivanjem. Sekundarni ishodi uključivali su trajanje odgovora, vrijeme do odgovora tumora i preživljenje bez progresije (PFS, engl. *progression free survival*) prema mRECIST-u u bolesnika s luKBS-om i prema RECIST-u 1.1 u bolesnika s mKBS-om kako je utvrđeno centralnim ocjenjivanjem.

Za bolesnike s luKBS-om, kompozitni ukupni odgovor prema Neovisnom povjerenstvu za ocjenjivanje (IRC, engl. *Independent Review Committee*) bio je sastavljen od centralno procijenjenih MR snimki, digitalnih kliničkih fotografija i histopatologije prema mRECIST-u. Za luKBS-a, višestruki uzorci „punch“ biopsija uzeti su svaki put kad su procjene odgovora bile zbunjujuće zbog prisutnosti ulceracije, ciste i/ili ožiljka/fibroze na leziji. Tumorski odgovor na MR-u bio je procijenjen pomoću RECIST-a 1.1. Odgovor prema digitalnoj kliničkoj fotografiji bio je procijenjen prema prilagođenim kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) [djelomični odgovor (PR, engl. *partial response*): smanjenje od $\geq 50\%$ u zbroju umnožaka najvećih okomitih promjera lezije (SPD, engl. *sum of the product of perpendicular diameters*); kompletan odgovor (CR, engl. *complete response*): nestanak svih lezija; progresivna bolest: povećanje od $\geq 25\%$ u SPD-u lezija]. Za kompozitni kompletan odgovor, sve metode upotrijebljene za procjenu morale su dokazati odsutnost tumora.

Od 230 bolesnika koji su bili randomizirani, 79 bolesnika svrstano je u skupinu koja je dobivala Odomzo 200 mg. Od tih 79 bolesnika, 66 (83,5%) bili su bolesnici s luKBS-om (37 [46,8%] s agresivnom histologijom i 29 [36,7%] s neagresivnom histologijom), 13 (16,5%) su bili bolesnici s mKBS-om. Medijan dobi svih bolesnika koji su primali Odomzo 200 mg bio je 67 godina (59,5% imalo je > 65 godina), 60,8% bili su muškarci, a 89,9% bijelci.

Većina bolesnika (luKBS 74%, mKBS 92%) prethodno je bila podvrgnuta terapijama koje su uključivale kirurški zahvat (luKBS 73%, mKBS 85%), radioterapiju (luKBS 18%, mKBS 54%) i antineoplastične terapije (luKBS 23%, mKBS 23%).

Ključni rezultati djelotvornosti prema centralnom ocjenjivanju i procjeni lokalnog ispitivača prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4 Pregled djelotvornosti prema centralnom ocjenjivanju i procjeni lokalnog ispitivača po FAS-u^a

	Odomzo 200 mg	
	Centralno luKBS N=66	Lokalni ispitivač luKBS N=66
Stopa objektivnog odgovora, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% CI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
Najbolji ukupni odgovor, n (%)		
Kompletan odgovor	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Djelomični odgovor	34 (51,5)	41 (62,1)

Stabilizacija bolesti	23 (34,8)	13 (19,7)
Progresija bolesti	1 (1,5)	1 (1,5)
Nepoznato	5 (7,6)	5 (7,6)
Vrijeme do odgovora tumora (mjeseci)		
Medijan	4,0	2,5
95% CI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
Trajanje odgovora		
Br. događaja*	11	22
Br. cenzuriranih	26	25
Medijan (mjeseci)	26,1	15,7
95% CI	(NP)	(12,0; 20,2)
Vjerojatnost izostanka događaja (%), (95% CI)		
6 mjeseci	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 mjeseci	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 mjeseci	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
Preživljenje bez progresije		
Br. događaja*	16	28
Br. cenzuriranih	50	38
Medijan (mjeseci)	22,1	19,4
95% CI	(NP)	(16,6; 23,6)
Vjerojatnost preživljenja bez progresije (%), (95% CI)		
6 mjeseci	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 mjeseci	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)

^aPotpuni set za analizu uključivao je sve randomizirane bolesnike (populacija planirana za liječenje).

^b Uporaba samo negativne histologije za definiranje CR-a među bolesnicima koji imaju najmanje PR u drugim metodama (MR ili fotografije) rezultirala je stopom CR-a od 21,2%.

* Događaj se odnosi na progresiju bolesti ili smrt od bilo kojeg uzroka.

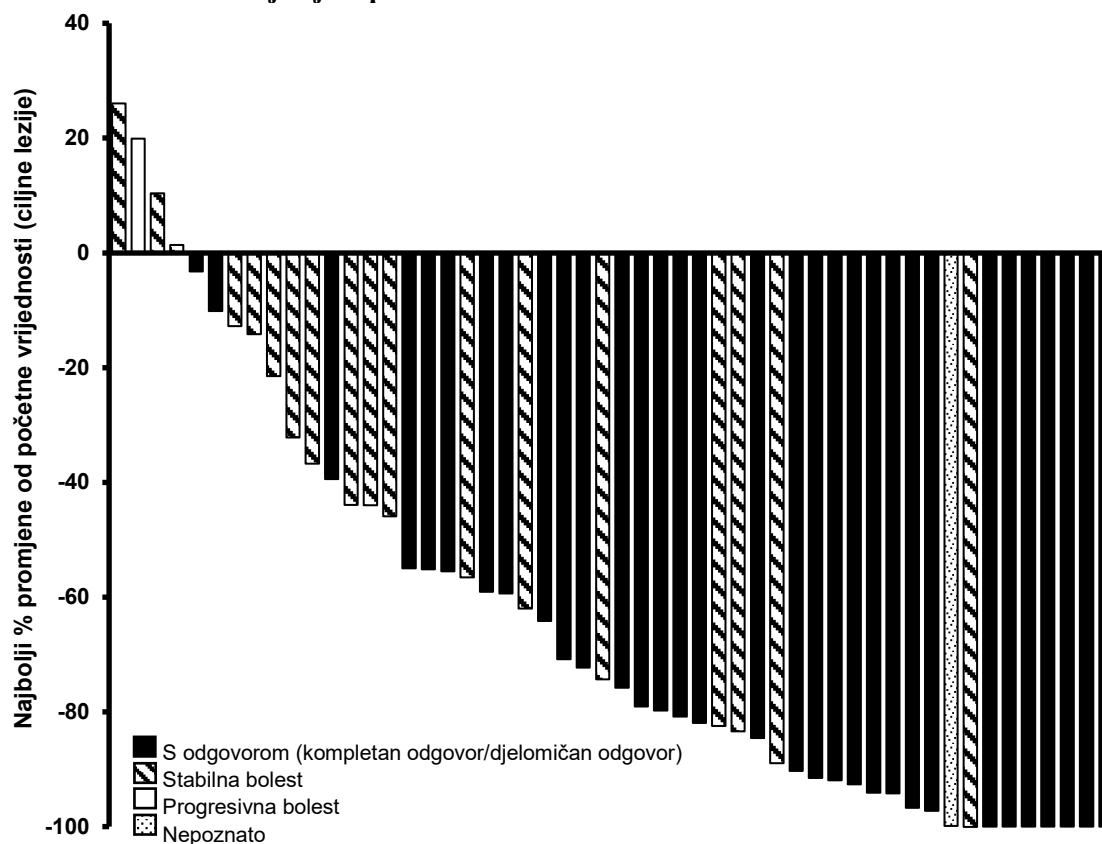
FAS: engl. *Full analysis set*, potpuni set za analizu

CI: interval pouzdanosti

NE: ne može se procijeniti

Slika 1 pokazuje najbolju promjenu u veličini ciljne lezije za svakog bolesnika s luKBS-om pri dozi od 200 mg prema centralnom ocjenjivanju.

Slika 1 Najbolja promjena od početne vrijednosti u ciljnim lezijama bolesnika s luKBS-om prema centralnoj ocjeni prema FAS-u



Ishodi prijavljeni od strane bolesnika bili su procijenjeni kao eksploratorna mjera ishoda koristeći osnovni upitnik Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka o kvaliteti života (EORTC QLQ-C30) i s njim povezan specifičan modul za rak glave i vrata (H&N35).

Većina bolesnika imala je održanje i/ili poboljšanje svojih simptoma povezanih s bolešću, funkcioniranja i zdravstvenog stanja. Vrijeme do pogoršanja na unaprijed utvrđenim PRO (engl. *Patient Reported Outcomes*) ljestvicama (koja odgovaraju pogoršanjima od >10 bodova bez naknadnog poboljšanja) zapravo je odražavalo procijenjeni PFS.

U ključnom ispitivanju 29,1% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava, koje su uglavnom bile blage ili umjerene (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Odomzo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom bazalnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost i sigurnost sonidegiba ispitivane su u dvama kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovala ukupno 62 pedijatrijska bolesnika. Ispitivanje CLDE225X2104 bilo je ispitivanje sonidegiba faze I/II u pedijatrijskih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim meduloblastomom ili drugim tumorima koji mogu biti ovisni o signalnom putu Hedgehog (Hh) i odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim meduloblastomom. Ispitivanje CLDE225C2301 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom kojim se procjenjivala djelotvornost i sigurnost sonidegiba koji se primjenjuje kroz usta u bolesnika s Hh-aktiviranim recidivirajućim meduloblastomom. Rezultati su pokazali da nije bilo značajne djelotvornosti unatoč strategiji poboljšanja koja je bila usmjerena na Hh-aktivirani meduloblastom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene jednokratne doze lijeka Odomzo (100 mg do 3000 mg) bez hrane u bolesnika s rakom, medijan vremena do vršne koncentracije (T_{max}) bio je 2 do 4 sata. Sonidegib je pokazao povećanja AUC-a i C_{max} proporcionalna dozi u rasponu doze od 100 mg do 400 mg, ali manje nego o dozi proporcionalna povećanja iznad 400 mg. Nije bilo dokaza promjene klirensa uz ponovljeno doziranje na temelju analize populacijske farmakokinetike, a procijenjeno nakupljanje u stanju dinamičke ravnoteže bilo je 19 puta veće bez obzira na dozu. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je otprilike 4 mjeseca nakon početka terapije sonidegibom. Prosječni $C_{najniži}$ u stanju dinamičke ravnoteže za 200 mg bio je 830 ng/ml (raspon 200 do 2400 ng/ml) u bolesnika s rakom. U usporedbi sa stanjem kada je lijek uzet natašte, C_{max} i AUC lijeka Odomzo 800 mg povećali su se 7,8 odnosno 7,4 puta, kada je doza dana uz obrok s visokim udjelom masnoća. U usporedbi sa stanjem kada je lijek uzet natašte, C_{max} i AUC lijeka Odomzo 200 mg povećali su se 2,8 odnosno 3,5 puta, kada je doza dana uz lagani obrok. U usporedbi sa stanjem kada je lijek uzet natašte, C_{max} i AUC lijeka Odomzo 200 mg povećali su se 1,8 odnosno 1,6 puta kada je umjereni obrok uzet 2 sata prije primjene. Umjereni obrok uzet 1 sat nakon primjene lijeka Odomzo 200 mg rezultirao je sličnim izloženostima u usporedbi sa stanjem kad je lijek uzet natašte.

Distribucija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike 351 bolesnika koji su primili peroralne doze lijeka Odomzo u rasponu doza od 100 mg do 3000 mg, prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) bio je 9170 litara. Razina sonidegiba u stanju dinamičke ravnoteže u koži bila je 6 puta viša nego u plazmi.

Sonidegib je u velikoj mjeri vezan za proteine ljudske plazme (ljudski serumski albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein) *in vitro* (> 97%), a vezanje nije bilo ovisno o koncentraciji od 1 ng/ml do 2500 ng/ml.

Na temelju *in vitro* podatka, sonidegib nije supstrat P-gp-a, BCRP-a ili proteina višestruke rezistencije na lijekove 2 (MRP2). Sonidegib nije inhibirao apikalne efluksne prijenosnike, P-gp ili MRP2, prijenosnike unosa u jetru OATP1B1 ili OATP1B3, prijenosnike unosa organskih aniona u bubrege OAT1 i OAT3, ili prijenosnike unosa organskih kationa OCT1 ili OCT2 pri klinički relevantnim koncentracijama.

Biotransformacija

Sonidegib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Nepromijenjeni sonidegib predstavljao je 36% cirkulirajuće radioaktivnosti, a glavni cirkulirajući metabolit (45% izloženosti ishodišne tvari) identificiran u plazmi je produkt hidrolize sonidegiba i farmakološki je neaktivan. Za sve se metabolite smatralo da su 4 do 90 puta manje potentni od sonidegiba.

Eliminacija

Sonidegib i njegovi metaboliti eliminiraju se prvenstveno putem jetre pri čemu se 93,4% primijenjene doze izluči u stolici, a 1,95% u mokraći. Nepromijenjeni sonidegib u stolici predstavlja 88,7% primijenjene doze i ne može se detektirati u mokraći. Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) sonidegiba procijenjen iz modela populacijske farmakokinetike bio je otprilike 28 dana.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem jetre

Farmakokinetika sonidegiba ispitivana je u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A; n=8), umjerenim (Child-Pugh stadij B; n=8) ili teškim (Child-Pugh stadij C; n=9) oštećenjem jetre te u 8 zdravih ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. C_{max} sonidegiba nakon jednokratne oralne doze od 800 mg bio je 20%, 21% i 60% niži u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem jetre, u usporedbi s onima s normalnom jetrenom funkcijom. AUC_{inf} sonidegiba bio je 40%, 22% odnosno 8% niži. AUC_{last} bio je 35%

niži kod blagog oštećenja jetre, 14% viši kod umjerenog oštećenja jetre i 23% niži kod teškog oštećenja jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Učinak oštećenja bubrega na sistemsku izloženost sonidegiba nije bio ispitivan. Budući da se sonidegib ne izlučuje putem bubrega, ne očekuje se nikakva promjena sistemske izloženosti u bolesnika s oštećenjem bubrega. Analizom populacijske farmakokinetike nije ustanovljen značajan utjecaj bubrežne funkcije (klirens kreatinina >27 ml/min) na prividni klirens (CL/F) sonidegiba, što ukazuje na to da prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Učinak dobi, tjelesne težine i spola

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da nema klinički relevantnih učinaka dobi (ispitan raspon od 20-93 godine, srednja vrijednost 61 godina), tjelesne težine (ispitan raspon od 42-181 kg, srednja vrijednost 77 kg), spola ili klirensa kreatinina (ispitan raspon od 27,3-290 ml/min, srednja vrijednost 92,9 ml/min) na sistemsku izloženost sonidegibu.

Učinak etničkog podrijetla

C_{max} i AUC_{inf} sonidegiba u japanskih zdravih ispitanika bili su 1,56 odnosno 1,68 puta viši od onih opaženih u zdravih ispitanika sa Zapada za jednokratnu dozu od 200 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sonidegib se procjenjivao u štakora i pasa.

Opća toksikologija

Većina štetnih učinaka sonidegiba može se pripisati njegovom farmakološkom mehanizmu djelovanja na razvojne putove, a učinci u štakora i pasa bili su slični. Većina učinaka pojavila se pri izloženostima blizu onih planiranih za ljude. Ti učinci zabilježeni pri klinički relevantnim izloženostima uključuju zatvaranje ploča rasta kosti, učinke na rastuće zube, učinke na muški i ženski reproduktivni sustav, atrofiju folikula kose s alopecijom, gastrointestinalnu toksičnost sa smanjenjem tjelesne težine i učinke na limfne čvorove. Pri izloženostima dosta iznad kliničke izloženosti dodatni ciljani organ bio je bubreg.

Kancerogeneza i mutagenaza

U ispitivanjima provedenim *in vitro* i *in vivo*, sonidegib nije pokazao genotoksičnost. U ispitivanjima kancerogenosti na štakorima i miševima, nije utvrđen kancerogeni potencijal. Ipak, razine izloženosti kod štakora bile su daleko ispod kliničkih razina izloženosti, a kod miševa oko kliničkih razina izloženosti.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Pokazalo se da je sonidegib fetotoksičan u kunića, što je dokazano na temelju pobačaja i/ili kompletne resorpcije fetusa, te teratogen, što je rezultiralo teškim malformacijama pri vrlo niskoj izloženosti. Teratogeni učinci uključivali su malformacije kralježaka, distalnih ekstremiteta i prstiju, teške kraniofacijalne malformacije i druge teške anomalije središnje linije. Fetotoksičnost u kunića bila je također opažena pri vrlo niskim izloženostima za majku. Opažena je smanjena plodnost pri niskoj izloženosti u ženki štakora. Za mužjake štakore liječene sonidegibom, izloženost otprilike 2 puta veća od kliničke izloženosti nije utjecala na plodnost mužjaka.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da sonidegib može predstavljati rizik za površinske vode (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

krospovidon, vrsta A
laktoza hidrat
magnezijev stearat
poloksamer 188
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule

želatina
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 x 1 tvrda kapsula u PCTFE/PVC/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Svako pakiranje sadrži 10 ili 30 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti u dijelu 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. kolovoza 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. svibanj 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-ovi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja PSUR-a podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja dužan je usaglasiti s nacionalnim nadležnim tijelom:

- Nacionalni dio Pisma zdravstvenim radnicima
- Metodologiju prikupljanja informacija o primjeni lijeka Odomzoo i pridržavanju programa farmakovigilancije za trudnoću te njegovoj učinkovitosti
- Format i sadržaj materijala za zdravstvene radnike i bolesnike

Nositelj odobrenja dužan je prilikom stavljanja lijeka u promet distribuirati Pismo zdravstvenim radnicima koje bi trebalo sadržavati sljedeće:

- Osnovni tekst koji je usuglašen s CHMP-om
- Nacionalne specifične zahtjeve usuglašene s nacionalnim nadležnim tijelom koji se odnose na:
 - Distribuciju lijeka
 - Mjere koje osiguravaju da su poduzete sve primjerene radnje prije propisivanja i izdavanja

lijeka Odomzo

Nositelj odobrenja dužan se neprekidno brinuti da svi liječnici od kojih se očekuje da će propisivati Odomzo dobiju sljedeće:

- Informacije o lijeku
- Edukacijske materijale za zdravstvene radnike
- Karticu-podsjetnik za zdravstvene radnike
- Edukacijske materijale za bolesnike
- Karticu-podsjetnik za bolesnike

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike za Odomzo treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Kratki pregled osnovnih podataka o Odomzu, njegovu odobrenu indikaciju i doziranje
- Zahtjev za informiranjem bolesnika o teratogenim rizicima povezanim s lijeka Odomzo i o potrebi da se izbjegava izloženost fetusa
- Opis programa sprječavanja trudnoće i kategorizacije bolesnika na temelju spola i reproduktivnog potencijala
- Informacije o preporučenim oblicima kontracepcije za žene i muškarce
- Obveze zdravstvenih radnika u vezi s propisivanjem lijeka Odomzo
- Savjete o sigurnosti za žene reproduktivnog potencijala
- Savjete o sigurnosti za muškarce
- Zahtjeve u slučaju trudnoće
- Obavijestiti bolesnike da ne smiju darivati krv tijekom liječenja lijeka Odomzo te najmanje 20 mjeseci nakon zadnje doze
- Kontrolni popis za zdravstvene radnike kako bi se osiguralo da bolesnici dobiju odgovarajuće savjetovanje
- Potrebu da se osigura da svi bolesnici popune i potpišu Obrazac potvrde o savjetovanju o Odomzu koji se treba nalaziti u edukacijskim materijalima za zdravstvene radnike
- Prijavljivanje štetnih događaja

Edukacijski materijali o Odomzu za bolesnike trebaju sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije za bolesnike o teratogenim rizicima povezanim s lijeka Odomzo i o potrebi da se izbjegne izloženost fetusa
- Potrebu za odgovarajućom kontracepcijom i definiciju odgovarajuće kontracepcije
- Nacionalne ili druge primjenjive specifične mehanizme za izdavanje lijeka Odomzo na temelju recepta
- Informaciju da se Odomzo ne smije davati nikome drugome, kao i informaciju o odlaganju neželjenog lijeka te potrebi da se kapsule lijeka Odomzo čuvaju izvan pogleda i dohvata djece
- Da bolesnik ne smije darivati krv tijekom liječenja te najmanje 20 mjeseci nakon zadnje doze
- Da bolesnica ne smije dobiti tijekom liječenja te 20 mjeseci nakon zadnje doze
- Da bolesnici trebaju obavijestiti zdravstvenog radnika o svakom štetnom događaju
- Informacije za žene reproduktivnog potencijala
- Informacije za muškarce

Kartica-podsjetnik za zdravstvene radnike treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije za žene reproduktivnog potencijala
- Informacije za muškarce
- Potrebu da se kaže bolesnicima da odmah prijave zdravstvenom radniku koji ih liječi ako postoji sumnja na trudnoću kod bolesnice, ili kod partnerice muškog bolesnika
- Podsjetiti bolesnike da vrate neiskorištene kapsule na kraju liječenja (zbrinjavanje će ovisiti o nacionalnim propisima)
- Podsjetiti bolesnike da ne daruju krv tijekom liječenja te najmanje 20 mjeseci nakon zadnje doze

Kartica-podsjetnik za bolesnike treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Informacije za bolesnike o teratogenim rizicima povezanim s lijeka Odomzo i o potrebi da se izbjegava izloženost fetusa
- Da ne daruju krv tijekom liječenja te najmanje 20 mjeseci nakon zadnje doze

- Informacije za žene reproduktivnog potencijala
- Informacije za muškarce
- Da vrate neiskorištene kapsule na kraju liječenja (zbrinjavanje će ovisiti o nacionalnim propisima)
- Telefonske brojeve za kontakt u hitnim slučajevima

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Odomzo 200 mg tvrde kapsule
sonidegib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 200 mg sonidegiba (u obliku sonidegibfosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule

10 x 1 tvrda kapsula

30 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne drobiti, otvarati ili žvakati kapsulu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Rizik od teških urođenih mana.
Ne uzimati za vrijeme trudnoće ili dojenja.
Morate slijediti Program sprječavanja trudnoće uz Odomzo.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima .

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1030/001 10 tvrdih kapsula

EU/1/15/1030/002 30 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Odomzo 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Odomzo 200 mg kapsule
sonidegib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Odomzo 200 mg tvrde kapsule sonidegib

Odomzo može uzrokovati teške urođene mane. Može dovesti do smrti djeteta prije rođenja ili ubrzo nakon rođenja. Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Morate slijediti naputke o kontracepciji navedene u ovoj uputi.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Odomzo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Odomzo
3. Kako uzimati Odomzo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Odomzo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Odomzo i za što se koristi

Što je Odomzo

Odomzo sadrži djelatnu tvar sonidegib. To je lijek protiv raka.

Za što se Odomzo koristi

Odomzo se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka kože koji se zove karcinom bazalnih stanica. Koristi se kada se rak proširio lokalno i ne može se liječiti kirurški ili zračenjem.

Kako Odomzo djeluje

Normalan rast stanica kontroliraju razni kemijski signali. U bolesnika s karcinomom bazalnih stanica javljaju se promjene gena koji kontroliraju dio ovog procesa koji se naziva „*hedgehog* put“. On pokreće signale zbog kojih stanice raka nekontrolirano rastu. Odomzo djeluje tako što blokira taj proces, zaustavlja rast stanica raka i stvaranje novih stanica raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Odomzo

Pročitajte posebne upute koje Vam je dao liječnik, osobito o učincima lijeka Odomzo na nerođenu djecu.

Pažljivo pročitajte i slijedite upute iz brošure za bolesnike i kartice-podsjetnika koje ste dobili od liječnika.

Nemojte uzimati Odomzo

- ako ste alergični na sonidegib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. To je zato što Odomzo može naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili uzrokovati njegovu smrt (pogledajte dio „Trudnoća“).
- ako dojite. To je zato što nije poznato može li Odomzo prijeći u Vaše mlijeko i naškoditi Vašem djetetu (pogledajte dio „Dojenje“).

- ako možete zatrudnjeti, ali ne možete ili ne želite slijediti nužne mjere za sprječavanje trudnoće koje su navedene u Programu sprječavanja trudnoće uz Odomzo.

Ne uzimajte Odomzo ako bilo što od navedenog vrijedi za Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Odomzo.

Dodatne informacije o gore navedenom mogu se pronaći u dijelovima „Trudnoća“, „Dojenje“, „Plodnost“ i „Kontracepcija za žene i muškarce“.

Upozorenja i mjere opreza

- Odomzo može uzrokovati mišićne tegobe. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Odomzo ako ste ranije imali mišićne grčeve ili slabost mišića ili ako uzimate druge lijekove. Neki lijekovi (npr. lijekovi koji se koriste za liječenje visokog kolesterola) mogu povećati rizik od mišićnih tegoba. **Odmah** se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako Vas bole mišići ili ako imate neobjašnjene mišićne grčeve ili slabost za vrijeme liječenja lijeka Odomzo. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu, ili prekinuti liječenje, privremeno ili trajno.
- Ne smijete darivati krv dok se liječite lijeka Odomzo te 20 mjeseci nakon završetka liječenja.
- Ako ste muškarac, ne smijete začeti dijete niti donirati spermiju u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, kao ni tijekom 6 mjeseci nakon posljednje doze.
- Liječnik će Vam redovito provjeravati kožu zbog druge vrste raka koja se naziva karcinom pločastih stanica kože. Nije poznato može li karcinom pločastih stanica kože biti povezan s liječenjem lijeka Odomzo. Obično se ova vrsta raka pojavljuje na koži oštećenoj suncem, ne širi se i može se izliječiti. Obratite se liječniku ako primijetite bilo kakve promjene na Vašoj koži.
- Nikada nemojte davati ovaj lijek nekome drugome. Neiskorištene kapsule trebate vratiti na kraju Vašeg liječenja. Upitajte svoj liječnika ili ljekarnika gdje možete vratiti kapsule.

Krvne pretrage tijekom liječenja lijeka Odomzo

Liječnik će Vas uputiti na obavljanje krvnih pretraga prije liječenja, a moguće također i tijekom liječenja. Tim će se pretragama provjeriti zdravlje Vaših mišića mjerenjem razine enzima u Vašoj krvi koji se naziva kreatin fosfokinaza.

Djeca i adolescenti (mlađi od 18 godina)

Odomzo se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Problemi s rastom zubi i kostiju bili su opaženi u ispitivanjima ovog lijeka. Odomzo može uzrokovati prestanak rasta kostiju u djece i adolescenata. To se može nastaviti događati i nakon prekida liječenja.

Drugi lijekovi i Odomzo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se izdaju bez recepta i biljne lijekove. To je zato što Odomzo može utjecati na djelovanje nekih lijekova. Neki drugi lijekovi također mogu utjecati na to kako Odomzo djeluje, ili povećati vjerojatnost nuspojava.

Posebno obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo što od sljedećeg:

- lijekove kao što su statini i derivati fibratne kiseline koji se koriste za liječenje visokog kolesterola i masnoća
- vitamin B3, poznat i kao niacin
- lijekove kao što su metotreksat, mitoksantron, irinotekan ili topotekan koji se koriste za liječenje određenih vrsta raka ili drugih bolesti kao što su teške tegobe sa zglobovima (reumatoidni artritis) i psorijaza
- lijekove kao što su telitromicin, rifampicin ili rifabutin koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija
- lijekove kao što su ketokonazol (ne uključujući šampone i kreme), itrakonazol, posakonazol ili vorikonazol koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija
- lijekove kao što su klorokin i hidroksiklorokin koji se koriste za liječenje parazitskih infekcija te drugih bolesti kao što su reumatoidni artritis i lupus eritematosus
- lijekove kao što su ritonavir, sakvinavir ili zidovudin koji se koriste za liječenje AIDS-a ili HIV-a
- lijekove kao što su karbamazepin, fenitoin ili fenobarbital koji se koriste za liječenje akutnih epileptičkih napadaja

- lijek koji se zove nefazodon koji se koristi za liječenje depresije
- lijek koji se zove penicilamin koji se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa
- biljni lijek koji se zove gospina trava (poznat je i pod nazivom *Hypericum perforatum*) a koristi za liječenje depresije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Odomzo.

Ovi se lijekovi moraju upotrebljavati s oprezom ili će ih možda biti potrebno izbjegavati tijekom liječenja Odomzom. Ako uzimate bilo koji od njih, liječnik će Vam možda morati propisati neki drugi lijek.

Tijekom liječenja lijeka Odomzo također morate obavijestiti liječnika ili ljekarnika ako Vam se propiše neki drugi lijek koji niste ranije uzimali.

Trudnoća

Ne uzimajte Odomzo ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti tijekom Vašeg liječenja ili tijekom 20 mjeseci nakon završetka liječenja. Morate prestati uzimati Odomzo i odmah se obratiti svom liječniku ako zatrudnite ili sumnjate da ste trudni. Odomzo može Vašem djetetu uzrokovati teške urođene mane ili dovesti do smrti Vašeg nerođenog djeteta. Posebne upute (Program sprječavanja trudnoće uz Odomzo) koje ste dobili od Vašeg liječnika sadrže informacije osobito o učincima lijeka Odomzo na nerođenu djecu.

Dojenje

Nemojte dojitij tijekom liječenja ili tijekom 20 mjeseci nakon završetka liječenja. Nije poznato može li Odomzo prijeći u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Plodnost

Odomzo može utjecati na plodnost u muškaraca i žena. Obratite se svom liječniku ako planirate imati djecu u budućnosti.

Kontracepcija za žene i muškarce

Žene

Prije nego što počnete liječenje lijeka Odomzo, upitajte svog liječnika možete li zatrudnjeti, čak i ako više nemate menstruaciju (menopauza). Važno je da provjerite sa svojim liječnikom postoji li rizik da zatrudnite.

Ako možete zatrudnjeti:

- morate poduzeti mjere opreza kako ne biste zatrudnjeli dok uzimate Odomzo,
- morate koristiti 2 metode kontracepcije, jednu visoko učinkovitu metodu i jednu metodu barijere (pogledajte primjere u nastavku) dok uzimate Odomzo,
- morate nastaviti koristiti tu kontracepciju 20 mjeseci nakon što ste prestali uzimati Odomzo, zato što tragovi lijeka dugo ostaju u tijelu.

Vaš liječnik će razgovarati s Vama o najboljoj metodi kontracepcije za Vas.

Morate koristiti jednu visoko učinkovitu metodu, kao što je:

- unutar maternični uložak („spirala“)
- kirurška sterilizacija.

Morate također koristiti jednu metodu barijere, kao što je:

- kondom (sa spermicidom, ako je dostupan)
- dijafragma (sa spermicidom, ako je dostupna).

Liječnik će Vam napraviti test na trudnoću:

- najmanje 7 dana prije početka liječenja – kako bi provjerio da niste već trudni
- svaki mjesec tijekom liječenja.

Tijekom liječenja i tijekom 20 mjeseci nakon završetka liječenja, odmah se obratite svom liječniku ako:

- mislite da Vaša kontracepcija nije djelovala iz bilo kojeg razloga

- Vaše menstruacije prestanu
- prestanete koristiti kontracepciju
- trebate promijeniti kontracepciju

Muškarci

Dok uzimate Odomzo uvijek koristite kondom (sa spermicidom, ako je dostupan) kada imate spolne odnose sa ženskom partnericom, čak i ako ste se podvrgli vazektomiji. Morate to nastaviti činiti tijekom 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Odmah se obratite liječniku ako Vaša partnerica zatrudni dok uzimate Odomzo ili tijekom 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Ne smijete začeti dijete niti donirati spermu tijekom liječenja, kao ni tijekom 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Odomzo vjerojatno neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili korištenja bilo kakvih alata ili strojeva. Obratite se liječniku ako niste sigurni.

Odomzo sadrži laktozu

Odomzo sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Odomzo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzimanje ovog lijeka

Preporučena doza je 200 mg (1 kapsula) na dan.

- Nemojte jesti 2 sata prije uzimanja lijeka Odomzo i 1 sat nakon uzimanja lijeka Odomzo.
- Uzmite svoju kapsulu otprilike u isto vrijeme svakoga dana. Tako ćete lakše zapamtiti kada trebate uzeti svoj lijek.
- Progutajte kapsulu cijelu. Nemojte otvarati, žvakati ili drobiti kapsulu. Trebate izbjegavati bilo kakav kontakt sa sadržajem kapsula jer to može imati štetne učinke.

Ne mijenjajte svoju dozu, a da ne razgovarate prije o tome sa svojim liječnikom. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu koju Vam je propisao liječnik. Ako povraćate nakon što ste progutali kapsulu, ne uzimajte drugu kapsulu do sljedeće planirane doze.

Koliko dugo uzimati Odomzo

Nastavite uzimati Odomzo dokle god Vam liječnik kaže. Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Odomzo, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Odomzo nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Odomzo nego što se trebali, ili ako netko drugi slučajno uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili odmah otiđite u bolnicu. Uzmite lijek i njegovo pakiranje i uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Odomzo

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Odomzo, uzmite je čim se sjetite. Ako je prošlo više od šest sati od vremena kada ste trebali uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu, a zatim uzmite sljedeću dozu u planirano vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Odomzo

Nemojte prestati uzimati Odomzo ako niste prije razgovarali o tome sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti u svakoga.

Odomzo može uzrokovati teške urođene mane. Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek (za više informacija pogledajte podnaslove „Trudnoća“, „Dojenje“, „Plodnost“ i „Kontracepcija za žene i muškarce“ u dijelu 2).

Prestanite uzimati Odomzo i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo što od navedenoga jer bi to mogli biti znakovi alergijske reakcije:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- teški svrbež kože, s crvenim osipom ili izdignutim kvržicama.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo što od sljedećeg:

- jaki grčevi mišića, mišićna bol ili mišićna slabost. To bi mogli biti znakovi stanja koje se zove rabdomioliza, koje uključuje raspadanje mišićnog tkiva.
- tamna mokraća, smanjeno izlučivanje mokraće ili prestanak izlučivanja mokraće. To bi mogli biti znakovi da se Vaša mišićna vlakna raspadaju, što je štetno za Vaše bubrege.

Druge moguće nuspojave

Ako bilo koja od tih nuspojava postane teška, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- grčevi mišića, mišićna bol, bol u kostima, ligamentima i tetivama
- izostanak menstruacija
- proljev ili žgaravica
- smanjeni apetit
- glavobolja
- poremećeni osjećaj okusa ili čudan okus u ustima
- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- svrbež
- gubitak kose
- umor
- bol
- smanjenje tjelesne težine.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- nadražen želudac ili probavne smetnje
- zatvor
- osip
- poremećeni rast kose
- žeđ, smanjeno mokrenje, smanjenje tjelesne težine, suha crvena koža, razdražljivost (mogući simptomi niske razine tekućina u tijelu, što se naziva dehidracijom).

Tijekom liječenja Odomozom mogli biste imati i **poremećene rezultate krvnih pretraga**. To može ukazivati Vašem liječniku na moguće promjene u funkcioniranju nekih dijelova Vašeg tijela, primjerice:

- visoke razine sljedećih enzima: kreatin fosfokinaza (mišićna funkcija), lipaza i/ili amilaza (funkcija

- gušterače), alanin aminotransferaza (ALT) i/ili aspartat aminotransferaza (AST) (jetrena funkcija)
- visoka razina kreatinina (bubrežna funkcija)
- visoka razina šećera u krvi (poznato kao hiperglikemija)
- niska razina hemoglobina (koji je potreban za transport kisika u krvi)
- niska razina bijelih krvnih stanica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava**: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Odomzo

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i blisteru iza „Rok valjanosti“ ili oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Odomzo sadrži

- Djelatna tvar je sonidegib (kao sonidegibfosfat). Jedna kapsula sadrži 200 mg sonidegiba.
- Drugi sastojci su:
 - sadržaj kapsule: kros повідон, vrsta A, laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „Odomzo sadrži laktozu”), magnezijev stearat, poloksamer 188, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, natrijev laurilsulfat.
 - ovojnica kapsule: želatina, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171).
 - tinta za označavanje: crni željezov dioksid (E172), propilenglikol (E1520), šelak.

Kako Odomzo izgleda i sadržaj pakiranja

Odomzo 200 mg kapsule su ružičaste i neprozirne. Imaju otisnute oznake „SONIDEGIB 200MG“ i „NVR“.

Odomzo se isporučuje u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze koji sadrže 10 x 1 kapsulu. Dostupan je u veličinama pakiranja od 10 i 30 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

U sklopu Programa za sprječavanje trudnoće uz Odomzo bolesnici će dobiti:

- Brošuru za bolesnike
- Karticu-podsjetnik za bolesnike

Pogledajte te dokumente za dodatne informacije.