

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Odomzo 200 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 200 mg sonidegiba (*Sonidegibum*) (fosfāta formā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 38,6 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Sārtas necaurspīdīgas cietās kapsulas ar baltu vai gandrīz baltu granulētu pulveri. Uz kapsulas vāciņa ir melna uzdruka “NVR”, uz kapsulas korpusa ir melna uzdruka “SONIDEGIB 200MG”.

00. lieluma kapsulas (23,3 x 8,53 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Odomzo ir paredzēts pieaugušo pacientu ar lokāli izplatītu bazālo šūnu karcinomu (BŠK), kas nepakļaujas radikālai ķirurģiskai ārstēšanai vai staru terapijai, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Odomzo drīkst parakstīt tikai ārsts-speciālists, kuram ir pieredze apstiprinātās indikācijas ārstēšanā, vai cits speciālists šāda ārsta uzraudzībā.

Devas

Sonidegiba ieteicamā deva ir 200 mg, lietojot iekšķīgi reizi dienā.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku uzlabošanos vai līdz attīstās nepieņemama toksicitāte.

Devas pielāgošana kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās vai ar muskuļiem saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā

KFK līmeņa paaugstināšanās vai ar muskuļiem saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā var būt uz laiku jāpārtrauc Odomzo lietošana un/vai jāsamazina tā deva.

1. tabulā ir apkopoti ieteikumi par Odomzo lietošanas pārtraukšanu un/vai devas samazināšanu simptomātiskas KFK līmeņa paaugstināšanās un ar muskuļiem saistītu nevēlamu blakusparādību (piemēram, muskuļu sāpes, miopātiju un/vai spazmas) gadījumā.

1. tabula. Ieteikumi par devas pielāgošanu simptomātiskas KFK līmeņa paaugstināšanās un ar muskuļiem saistītu nevēlamo blakusparādību gadījumā

KFK līmeņa paaugstināšanās smaguma pakāpe	Ieteikumi par devas pielāgošanu* un terapiju
1. pakāpe (KFK līmeņa paaugstināšanās $>NAR-2,5 \times NAR$)	- Turpināt terapiju ar tādu pašu devu un katru nedēļu kontrolēt KFK līmeni, līdz tas pazeminās līdz sākotnējam, un pēc tam vienu reizi mēnesī. Kontrolēt ar muskuļiem saistīto simptomu izmaiņas, līdz atjaunojas sākotnējais stāvoklis. - Regulāri kontrolēt nieru darbību (kreatinīna līmeni serumā) un nodrošināt pietiekamu pacienta organisma hidratāciju
2. pakāpe bez nieru darbības traucējumiem (Kr līmenis serumā $\leq NAR$) (KFK līmeņa paaugstināšanās $>2,5-5 \times NAR$)	- Pārtraukt terapiju un katru nedēļu kontrolēt KFK līmeni, līdz tas pazeminās līdz sākotnējam. - Kontrolēt ar muskuļiem saistīto simptomu izmaiņas, līdz atjaunojas sākotnējais stāvoklis. Kad simptomi izzuduši, atsākt terapiju ar to pašu devu un pēc tam vienu reizi mēnesī kontrolēt KFK līmeni - Regulāri kontrolēt nieru darbību (kreatinīna līmeni serumā) un nodrošināt pietiekamu pacienta organisma hidratāciju. - Ja simptomi atkārtojas, pārtraukt terapiju, līdz atjaunojas sākotnējais stāvoklis. Atsākt sonidegiba lietošanu pa 200 mg katru otro dienu un ievērot iepriekšminētos ieteikumus par kontroli. Ja simptomi saglabājas, neskatoties uz devas lietošanu katru otro dienu, apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu.
3. vai 4. pakāpe, bez nieru darbības traucējumiem (Kr līmenis serumā $\leq NAR$) [3. pakāpe (KFK līmeņa paaugstināšanās $>5-10 \times NAR$)] [4. pakāpe (KFK līmeņa paaugstināšanās $>10 \times NAR$)]	- Pārtraukt terapiju un katru nedēļu kontrolēt KFK līmeni, līdz tas pazeminās līdz sākotnējam. Kontrolēt ar muskuļiem saistīto simptomu izmaiņas, līdz atjaunojas sākotnējais stāvoklis. - Regulāri kontrolēt nieru darbību (kreatinīna līmeni serumā) un nodrošināt pietiekamu pacienta organisma hidratāciju. - Ja pacientam nav nieru darbības traucējumu, un KFK līmenis ir atjaunojies līdz sākotnējam, apsvērt sonidegiba lietošanas atsākšanu pa 200 mg katru otro dienu. KFK līmenis jānosaka vienu reizi nedēļā divus mēnešus pēc sonidegiba lietošanas atsākšanas un pēc tam katru mēnesi.

2., 3. vai 4. pakāpe ar nieru darbības traucējumiem (Kr līmenis serumā >NAR)	• Ja pacientam ir nieru darbības traucējumi, pārtraukt terapiju un nodrošināt pietiekamu pacienta organisma hidratāciju. Izvērtēt citus sekundāros nieru darbības traucējumu iemeslus. • Katru nedēļu kontrolēt KFK līmeni un kreatinīna līmeni serumā, līdz atjaunojas sākotnējais līmenis. Kontrolēt ar muskuļiem saistīto simptomu izmaiņas, līdz atjaunojas sākotnējais stāvoklis. • Ja KFK līmenis un kreatinīna līmenis serumā ir atjaunojies līdz sākotnējam, apsvērt terapijas atsākšanu, lietojot 200 mg katru otro dienu divus mēnešus, vienu reizi nedēļā nosakot KFK līmeni, vēlāk to nosakot ik pēc mēneša. Pretējā gadījumā ārstēšana ir pilnībā jāpārtrauc.
---	--

* Iepriekšminētie ieteikumi par devu pielāgošanu pamatojas uz ASV Nacionālajā Vēža institūtā izstrādāto vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4.03 versiju. CTCAE ir standartizēta nevēlamo blakusparādību klasifikācija pretvēža zāļu vērtēšanai.

Kr – kreatinīns; NAR – normas augšējā robeža.

Devas pielāgošana citu iemeslu dēļ

Smagu vai nepanesamu blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga zāļu lietošanas pārtraukšana (ar turpmāku devas samazināšanu) vai pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana.

Ja nepieciešama zāļu lietošanas īslaicīga pārtraukšana, pēc blakusparādību samazināšanās līdz ≤ 1. pakāpei Odomzo lietošana jāatsāk ar tādu pašu devu.

Ja nepieciešama devas samazināšana, tā jāsamazina līdz 200 mg katru otro dienu. Ja tādas pašas blakusparādības rodas arī pēc pārejas uz Odomzo lietošanu katru otro dienu un nekļūst vājākas, jāapsver Odomzo terapijas pārtraukšana.

Ņemot vērā sonidegiba garo eliminācijas pusperiodu, sonidegiba devas lietošanas pārtraukšanas vai pielāgošanas pilna ietekme uz vairākām blakusparādībām parasti būs vērojama pēc dažām nedēļām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums

Klīniskajos pētījumos ārstēšanu ar Odomzo turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pamatojoties uz individuālo panesību, bija atļauti līdz 3 nedēļām ilgi ārstēšanas pārtraukumi.

Ieguvums, ko nodrošina ārstēšanas turpināšana, ir regulāri jāvērtē, jo optimālais terapijas ilgums katram konkrētam pacientam ir atšķirīgs.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Speciāli pētījumi par sonidegiba farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Saskaņā ar pieejamajiem datiem sonidegiba eliminācija caur nierēm ir maznozīmīga. Analizējot farmakokinētiku populācijā, ir konstatēts, ka vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nozīmīgas ietekmes uz sonidegiba šķīstamo klīrensu (CL/F), liecinot, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par lietošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki (65 gadus veci un vecāki) pacienti

Drošumu un efektivitāti raksturojošie dati par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem neliecina, ka viņiem būtu jāpielāgo deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Odomzo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, kuriem ir bazālo šūnu karcinoma, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Odomzo paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas ir jānorij veselas. Tās nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt. Teratogenitātes riska dēļ kapsulas nedrīkst atvērt (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Odomzo jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas un vismaz vienu stundu pirms nākamās ēdienreizes, lai novērstu nevēlamu blakusparādību palielinātu risku, ko izraisa sonideģība iedarbības pastiprināšanās, to lietojot vienlaikus ar maltīti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja ārstēšanas laikā pacientam ir bijusi vemšana, atkārtotu devu pirms nākamās plānotas devas lietošanas nedrīkst lietot.

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz tas ir konstatēts, ja vien pēc plānotā laika nav pagājušas vairāk kā sešas stundas. Šādā gadījumā pacientam jānogaida un parastajā laikā jālieto nākamā deva.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība un bērna barošana ar krūti (skatīt 4.4. un 4.6 apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietes, kuras neievēro Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar muskuļiem saistītas nevēlamas blakusparādības

Pivotālā II fāzes pētījumā novēroja muskuļu spazmas, muskuļu sāpes un KFK līmeņa paaugstināšanos. Lielākajai daļai ar Odomzo 200 mg devām ārstēto pacientu, kuriem bija vismaz 2. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās, pirms tās attīstījās ar muskuļiem saistīti simptomi. Lielākajai daļai pacientu KFK līmeņa paaugstināšanos un ar muskuļiem saistītos simptomus bija iespējams novērst ar atbilstošu ārstēšanu.

Visi pacienti, kuriem uzsāk ārstēšanu ar Odomzo, jāinformē par risku, ka var rasties ar muskuļiem saistītas blakusparādības, tajā skaitā rabdomiolīze. Pacientiem jānodrošina norādījumi nekavējoties ziņot par jebkurām neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, kas radies Odomzo lietošanas laikā, vai ja šādi simptomi saglabājas arī pēc terapijas pārtraukšanas.

KFK līmenis jānosaka pirms terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk, atkarībā no klīniskajām indikācijām, piemēram, ja saņemta informācija par simptomiem saistībā ar muskuļiem. Ja tiek konstatēta klīniski nozīmīga KFK līmeņa paaugstināšanās, jāizvērtē nieru darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jāievēro norādījumi par zāļu devas pielāgošanu vai pilnīgu lietošanas pārtraukšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Augstas pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās gadījumos jāapsver uzturošas terapijas nodrošināšana, ieskaitot pareizu organisma hidratāciju saskaņā ar vietējiem medicīniskās prakses standartiem un ārstēšanas vadlīnijām.

Ja Odomzo lieto kombinācijā ar zālēm, kuras var pastiprināt toksisku ietekmi uz muskuļiem (piemēram, CYP3A4 inhibitoriem, hlorohīnu, hidroksihlorohīnu, fibrīnskābes atvasinājumiem, penicilamīnu, zidovudīnu, niacīnu vai HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem), pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar neiromuskulārām patoloģijām (piemēram, iekaisīgas miopātijas, muskuļu distrofija, amiotrofiskā laterāla skleroze vai muguras muskuļu atrofija) ir rūpīgi jānovēro, jo viņiem ir paaugstināts toksiskas ietekmes uz muskuļiem risks.

Embrija un augļa bojāeja vai smagas iedzimtas anomālijas

Odomzo lietošana grūtniecības laikā var izraisīt embrija/augļa bojāeju vai smagas iedzimtas anomālijas. Pamatojoties uz darbības mehānismu, kas noteikts pētījumos ar dzīvniekiem, sonidegibs ir teratogēns un fetotoksisks. Sievietēm ārstēšanas laikā un līdz 20 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas nedrīkst būt grūtniecība vai viņām nedrīkst iestāties grūtniecība.

Reproduktīva vecuma sieviešu definēšanas kritēriji

Saskaņā ar Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmu reproduktīvā vecuma sievietes ir definētas kā dzimumbriedumu sasniegušas sievietes, kurām:

- iepriekšējos secīgajos 12 mēnešos jebkurā laikā ir bijušas menstruācijas;
- nav izoperēta dzemde vai abas olnīcas vai kurām nav klīniski apstiprināta pastāvīga priekšlaicīga olnīcu mazspēja;
- nav XY genotips, Tērnera sindroms vai neattīstījusies dzemde;
- ir iestājusies amenoreja pēc vēža ārstēšanas, tajā skaitā ārstēšanas ar Odomzo.

Konsultēšana

Reproduktīvā vecuma sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neievēro Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmu, Odomzo ir kontrindicēts. Reproductīvā vecuma sievietēm jāsaprot, ka:

- Odomzo rada teratogēnu risku vēl nedzimušajam bērnam;
- Odomzo nedrīkst lietot, ja ir iestājusies vai tiek plānota grūtniecība;
- septiņas dienas pirms ārstēšanas ar Odomzo jābūt negatīvam veselības aprūpes speciālista veikta grūtniecības testa rezultātam;
- ārstēšanas laikā jābūt negatīviem ik mēnesi veiktu grūtniecības testu rezultātiem, pat ja viņai iestājas amenoreja;
- Odomzo lietošanas laikā un līdz 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas viņai nedrīkst iestāties grūtniecība;
- viņai jāspēj ievērot efektīvas kontracepcijas lietošanas noteikumus;
- viņai Odomzo lietošanas laikā vai nu jāizmanto divas ieteicamās kontracepcijas metodes (skatīt tālāk apakšpunktu "Kontracepcija" un 4.6. apakšpunktu), vai arī jāapņemas atturēties no dzimumdzīves;
- viņai jāinformē savs veselības aprūpes nodrošinātājs, ja ārstēšanas laikā vai 20 mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas:
 - viņai iestājas grūtniecība vai viņai kāda iemesla dēļ šķiet, ka ir iestājusies grūtniecība;
 - viņai izpaliek paredzētās mēnešreizes;
 - viņa pārstāj izmantot kontracepciju, ja vien nav apņēmusies atturēties no dzimumdzīves;
 - viņai jāmaina kontracepcijas metode;
- Odomzo lietošanas laikā un 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas viņa nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Vīriešiem

Sonidegibs var nonākt sēklas šķidrumā. Lai nepieļautu iespējamu ietekmi uz augli grūtniecības laikā,

vīrietim jāsaprot, ka:

- pēc stāšanās neaizsargātās dzimumattiecībās ar grūtnieci Odomzo rada teratogenitātes risku nedzimušajam bērnam;
- viņam vienmēr jāizmanto ieteicamā kontracepcijas metode (skatīt tālāk apakšpunktu "Kontracepcija" un 4.6. apakšpunktu);
- viņam jāinformē savs veselības aprūpes nodrošinātājs, ja viņa partnerei Odomzo lietošanas laikā vai sešu mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas iestājas grūtniecība.

Veselības aprūpes speciālistiem

Veselības aprūpes speciālistiem jāizglīto pacienti, lai viņi saprastu un ievērotu visus Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumus.

Kontracepcija

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Odomzo lietošanas laikā un 20 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jāizmanto divas ieteiktās kontracepcijas metodes, tajā skaitā viena augstas efektivitātes metode un barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīrieši

Odomzo lietošanas laikā un sešus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas pacientiem vīriešiem pat tad, ja viņiem ir izdarīta vazektomija, stājoties dzimumattiecībās ar sievieti, vienmēr jāizmanto prezervatīvi (ar spermicīdu, ja pieejami) (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības testi

Sievietes reproduktīvā vecumā septiņas dienas pirms Odomzo terapijas uzsākšanas un vēlāk vienu reizi mēnesī jāpārbauda, vai nav iestājusies grūtniecība. Pārbaudes jāveic veselības aprūpes speciālistam. Grūtniecības testa metodes minimālajai jutībai atkarībā no vietējās pieejamības jābūt 25 mSV/ml. Ja sievietei ir iestājusies grūtniecība, ārstēšanu sākt nedrīkst. Ja ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, Odomzo lietošana nekavējoties jāpārtrauc (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientēm, kurām Odomzo terapijas laikā rodas amenoreja, jāturpina katru mēnesi veikt grūtniecības testu.

Nozīmēšanas un izsniegšanas ierobežojumi sievietēm reproduktīvā vecumā

Pirmo reizi nozīmēt un izsniegt Odomzo drīkst tikai septiņu dienu laikā pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas. Odomzo receptes drīkst izrakstīt tikai 30 dienu ilgai ārstēšanai, turpmākai ārstēšanai nepieciešama jauna recepte.

Izglītojošs materiāls

Lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem palīdzētu nepieļaut Odomzo ietekmi uz embriju un augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās izglītojošo materiālu (Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmu), lai labāk informētu par iespējamo risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu.

Asins donori

Pacientiem ir jādod norādījumi Odomzo lietošanas laikā un vismaz 20 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas nekļūt par asins donoriem.

Spermas donori

Vīriešiem ir jādod norādījumi Odomzo lietošanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas nekļūt par spermas donoriem.

Epifīzes priekšlaicīga saplūšana

Ir ziņots par epifīzes priekšlaicīgu saplūšanu pediatrijas pacientiem Hedžhoga (*Hedgehog* – Hh)

signālu pārvades ceļu inhibitoru iedarbības rezultātā. Dažos gadījumos saplūšana progresēja pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgiem CYP induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu vai fenitoīnu), jo nevar izslēgt risku, ka samazināsies sonidegiba koncentrācija plazmā un efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC – *Cutaneous squamous cell carcinoma*)

Pacientiem ar progresējošu bazālo šūnu karcinomu ir lielāks cuSCC attīstības risks. Ar Odomzo ārstētajiem pacientiem, kuriem ir BŠK, ziņots par cuSCC gadījumiem. Nav noteikts, vai pastāv saistība starp cuSCC un ārstēšanu ar Odomzo. Tādēļ Odomzo lietošanas laikā visi pacienti parastajā veidā jānovēro, un cuSCC jāārstē saskaņā ar aprūpes standartiem.

Papildus piesardzības pasākumi

Pacientiem jānodrošina norādījumi, ka nekādā gadījumā šīs zāles nedrīkst dot citam cilvēkam. Neizlietotās kapsulas ārstēšanās beigās pacientam ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām (piemēram, atdodot kapsulas farmaceitam vai savam ārstam).

Palīgvielas

Odomzo kapsulas satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sonidegibu galvenokārt metabolizē CYP3A4, un vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vai induktoru lietošana var ievērojami paaugstināt vai pazemināt sonidegiba koncentrāciju.

Zāles, kas var paaugstināt sonidegiba koncentrāciju plazmā

Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas sonidegiba 800 mg devas un spēcīgā CYP3A inhibitora ketokonazola lietošana (200 mg divas reizes dienā 14 dienas) paaugstināja sonidegiba AUC un C_{max} attiecīgi 2,25 un 1,49 reizes salīdzinājumā ar sonidegiba monoterapiju. Pamatojoties uz simulācijas rezultātiem, ilgāka vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vai induktoru lietošana (piemēram, ilgāk par 14 dienām) izraisīs vēl izteiktākas sonidegiba iedarbības izmaiņas. Ja ir nepieciešama vienlaicīga spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana, sonidegiba deva ir jāsamazina līdz 200 mg katru otro dienu. Spēcīgi CYP3A inhibitori ietver, bet neaprobežojas ar ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, nefazodonu, kā arī citām zālēm. Ja kādas no šīm zālēm lieto vienlaicīgi ar sonidegibu, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Zāles, kas var pazemināt sonidegiba koncentrāciju plazmā

Veseliem cilvēkiem vienlaicīga vienas sonidegiba 800 mg devas un spēcīgā CYP3A induktora rifampicīna lietošana (600 mg divas reizes dienā 14 dienas) samazina sonidegiba AUC un C_{max} par attiecīgi 72% un 54% salīdzinājumā ar sonidegiba monoterapiju. Sonidegiba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem samazina tā koncentrāciju plazmā. No vienlaicīgas spēcīgu CYP3A induktoru lietošanas ir jāizvairās. Tas attiecas uz karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, rifabutīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem, kā arī citām zālēm. Ja vienlaicīgi ar sonidegibu jālieto spēcīgs CYP3A4 induktors, jāapsver sonidegiba dienas devas paaugstināšana līdz 400 – 800 mg. Pamatojoties uz datiem par farmakokinētiku, ir paredzams, ka gadījumos, ja vienlaicīga ārstēšana ar induktoru nav ilgāka par 14 dienām, ar šādu sonidegiba devu ir iespējams koriģēt AUC līdz līmenim, kādu novēro, ja vienlaicīgi nelieto CYP3A4 induktori. Ilgāka

vienlaicīga ārstēšana ar induktoru nav ieteicama, jo samazināsies sonidegiba iedarbība, un tas var ietekmēt efektivitāti. Pēc spēcīgā induktora lietošanas pārtraukšanas jāatsāk sonidegiba lietošana devā, kas izmantota pirms spēcīgā induktora lietošanas.

Klīnisko pētījumu rezultāti pierādīja sonidegiba iedarbības izmaiņas (AUC un C_{max} samazināšanās par 32% un 38%) veseliem indivīdiem pēc 6 dienu vienlaicīgas vienas Odomzo 200 mg devas lietošanas kopā ar 40 mg esomeprazola (protonu sūkņa inhibitors) dienā. Nav sagaidāms, ka šī mijiedarbība varētu būt klīniski nozīmīga.

Sonidegiba ietekme uz citām zālēm

In vitro sonidegibs ir konkurējošs CYP2B6 un CYP2C9 inhibitors. Tomēr zāļu mijiedarbības pētījumi vēža pacientiem uzrādīja, ka, lietojot vienlaikus ar sonidegibu, bupropiona (CYP2B6 substrāts) un varfarīna (CYP2C9) substrāts) sistēmiskā iedarbība nav izmainīta. Sonidegibs ir arī krūts vēža rezistences proteīna jeb BCRP (*breast cancer resistance protein*) inhibitors (tā IK_{50} ir aptuveni 1,5 μ M). Pacienti, kas vienlaicīgi lieto BCRP transportsistēmas substrātus, rūpīgi jānovēro, vai nerodas zāļu izraisītas nevēlamas blakusparādības. Jāizvairās vienlaicīgi lietot zāles, kas ir BRP substrāti ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, metotreksāts, mitoksantrons, irinotekāns, topotekāns).

Zāles, kas var pastiprināt ar muskuļiem saistītas nevēlamās blakusparādības

Savstarpēji papildinošas toksicitātes dēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi ar Odomzo lieto zāles, kas paaugstina ar muskuļiem saistītas toksicitātes risku, var paaugstināties ar muskuļiem saistīto nevēlamo blakusparādību risks. Pacienti rūpīgi jānovēro un gadījumos, kad attīstās ar muskuļiem saistīti simptomi, jāapsver devas pielāgošana.

Pivotālā II fāzes pētījumā 12 (15,2%) pacienti, kuri ārstēti ar Odomzo 200 mg devām, vienlaicīgi lietoja HMG-CoA reduktāzes inhibitorus (deviņi no viņiem lietoja pravastatīnu, un trīs no viņiem lietoja citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, tajā skaitā rosuvastatīnu un simvastatīnu). Septiņiem no šiem pacientiem (58,3%) bija līdz 1. pakāpes ar muskuļiem saistīti simptomi, bet 43 (64,1%) pacientiem, kuri nelietoja HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, bija līdz pat 3. pakāpes simptomi. Nevienam no pacientiem, kuri lietoja HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, nenovēroja 3. vai 4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanos, salīdzinot ar 6 (9,0%) pacientiem, kuri nelietoja HMG-CoA reduktāzes inhibitorus.

Mijiedarbība ar uzturu

Uztura klātbūtnē paaugstina sonidegiba biopieejamību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Odomzo jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas un vismaz vienu stundu pirms nākamās ēdienreizes.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sonidegiba lietošanas izraisīta embrija vai augļa bojāejas vai smagu iedzimtu defektu riska dēļ sievietēm Odomzo lietošanas laikā nedrīkst būt grūtniecība vai grūtniecība nedrīkst iestāties ārstēšanās laikā un 20 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neievēro Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmu, Odomzo ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecības vai iztrūkstošu mēnešreizu gadījumā

Ja pacientei iestājas grūtniecība, iztrūkst mēnešreizes vai jebkāda iemesla dēļ rodas aizdomas par grūtniecību, viņai nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts.

Pastāvīgs mēnešreizu iztrūkums Odomzo lietošanas laikā ir jāuzskata par grūtniecības pazīmi, kamēr

nav veikta medicīniska izmeklēšana un apstiprināšana.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes reproduktīvā vecumā (SRV)

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāspēj izmantot efektīvas kontracepcijas metodes. Odomzo terapijas laikā un 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas viņām jāizmanto divas ieteiktās kontracepcijas metodes, tajā skaitā viena augstas efektivitātes metode un barjermetode. Sievietēm reproduktīvā vecumā, kurām ir neregulāras mēnešreizes vai tās ir beigušās, jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju.

Vīrieši

Nav zināms, vai sonidegibs uzkrājas spermā. Vīriešiem ir jādod norādījumi Odomzo lietošanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas nekļūt par tēviem vai spermas donoriem. Lai izvairītos no iespējamās ietekmes uz augli grūtniecības laikā, vīriešiem pat tad, ja viņiem ir izdarīta vazektomija, Odomzo lietošanas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, stājoties dzimumattiecībās ar sievieti, vienmēr jāizmanto prezervatīvs (ar spermicīdu, ja pieejams).

Ieteicamie augstas efektivitātes kontracepcijas metožu veidi

- Sterilizācija, nosienot olvadus.
- Vazektomija.
- Intrauterīnas ierīces jeb IUI izmantošana.

Ieteicamās barjermetodes

- Jebkuri vīriešiem domāti prezervatīvi (kopā ar spermicīdu līdzekli, ja tāds ir pieejams).
- Diafragma (kopā ar spermicīdu līdzekli, ja tāds ir pieejams).

Grūtniecība

Dati par sonidegiba lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda teratogēnu un fetotoksisku iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā Odomzo ir kontraindicēts.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sonidegibs izdalās cilvēka pienā. Potenciāli smagu nevēlamu blakusparādību dēļ, tādu kā nopietni attīstības defekti, kurus var izraisīt sonidegibs ar krūti barotiem jaundzimušajiem un zīdaiņiem, sievietes Odomzo lietošanas laikā un 20 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dati no pētījumiem ar žurkām un suņiem liecina, ka ārstēšana ar Odomzo var neatgriezeniski ietekmēt tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Turklāt klīniskajos pētījumos sievietēm reproduktīvā vecumā tika novērota amenoreja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar Odomzo uzsākšanas, sievietēm reproduktīvā vecumā jāapspriež fertilitātes saglabāšanas stratēģija.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Odomzo neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Odomzo lietošanas drošums ir vērtēts pivotālā II fāzes pētījumā, kopumā iesaistot 229 pieaugušus pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku BŠK. Pacienti tika ārstēti ar 200 mg Odomzo dienā (n=79) vai 800 mg Odomzo dienā (n=150). Pacienti, kuri ārstēti ar 200 mg Odomzo, mediānais

ārstēšanas ilgums bija 11,0 mēneši (diapazons 1,3–41,3 mēneši). Pacienti ar metastātisku vai lokāli progresējošu BŠK, kuri lietoja 200 mg Odomzo, bija viens nāves gadījums ārstēšanas laikā vai 30 dienu laikā pēc pēdējās devas lietošanas.

Visbiežākās zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 10\%$ pacientu, kas ārstēti ar Odomzo 200 mg, bija muskuļu spazmas, alopēcija, disgeizija, nogurums, slikta dūša, skeleta muskuļu sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, muskuļu sāpes, sāpes vēderā, galvassāpes, sāpes, vemšana un nieze.

Visbiežākās 3./4. pakāpes zāļu nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 2\%$ pacientu, kas ārstēti ar Odomzo 200 mg, bija ķermeņa masas samazināšanās un muskuļu spazmas.

2. tabulā minēto zāļu nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kuri lietoja Odomzo 800 mg, bija lielāks nekā pacientiem, kuri lietoja Odomzo 200 mg. Izņēmums bija muskuļu sāpes, caureja, sāpes vēderā, galvassāpes un nieze. Tas pats bija arī attiecībā uz 3./4. pakāpes nevēlamajām blakusparādībām, izņemot nogurumu.

Zāļu nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pivotālajā II fāzes klīniskajā pētījumā pēc ieteicamo devu lietošanas novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības 2. tabulā ir norādītas atbilstoši Medicīniskās vārdnīcas reglamentējošo pasākumu īstenošanai (MedDRA) 18 versijas orgānu sistēmu klasifikācijai. Visās orgānu sistēmās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot visbiežākās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt visu nevēlamo blakusparādību biežuma grupas saskaņā ar *CIOMS III* klasifikāciju ir definētas, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Pivotālajā II fāzes pētījumā novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības

Galvenās orgānu sistēmas Ieteiktais termins	Visu pakāpju biežums 200 mg
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži
Dehidratācija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	
Disgeizija	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Slikta dūša	Ļoti bieži
Caureja	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži
Vemšana	Ļoti bieži
Dispepsija	Bieži
Aizcietējums	Bieži
Ar gastroezofageālu atvērni saistīti traucējumi	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Alopēcija	Ļoti bieži
Nieze	Ļoti bieži
Izsitumi	Bieži
Patoloģiska apmatojuma augšana	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Muskuļu spazmas	Ļoti bieži
Skeleta muskuļu sāpes	Ļoti bieži
Muskuļu sāpes	Ļoti bieži
Miopātija	Bieži

(muskulu nogurums un vājums)	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Amenoreja*	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Nogurums	Ļoti bieži
Sāpes	Ļoti bieži
Izmeklējumi	
Ķermeņa masas samazināšanās	Ļoti bieži
* No 79 pacientiem, kuri saņēma Odomzo 200 mg, 5 sievietes bija reproduktīvā vecumā. Amenoreju novēroja 1 (20%) no šīm sievietēm.	

Klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes

Visbiežāk ziņotās 3./4. pakāpes laboratorisko rādītāju novirzes, kuru sastopamība ar Odomzo 200 mg devu ārstētajiem pacientiem bija $\geq 5\%$, bija lipāzes līmeņa paaugstināšanās un KFK līmeņa paaugstināšanās asinīs (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Laboratorisko rādītāju novirzes no normas*

Laboratoriskās analīzes	Visu pakāpju noviržu biežums 200 mg
Hematoloģiskie rādītāji	
Pazemināts hemoglobīna līmenis	Ļoti bieži
Samazināts limfocītu skaits	Ļoti bieži
Bioķīmiskie rādītāji	
Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	Ļoti bieži
Paaugstināts kreatīnifosfokināzes (KFK) līmenis serumā	Ļoti bieži
Paaugstināts glikozes līmenis asinīs	Ļoti bieži
Paaugstināts lipāzes līmenis	Ļoti bieži
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmenis	Ļoti bieži
Paaugstināts aspartāminotransferāzes (AsAT) līmenis	Ļoti bieži
Paaugstināts amilāzes līmenis	Ļoti bieži
* Pamatojoties uz sliktākajām laboratoriskajām vērtībām pēc ārstēšanas, neatkarīgi no sākotnējā stāvokļa, pakāpe noteikta pēc CTCAE 4.03 versijas	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar muskuļiem saistītās nevēlamās blakusparādības, tajā skaitā KFK līmeņa paaugstināšanās

Toksiska ietekme uz muskuļiem ir klīniski visnozīmīgākā blakusparādība, kas aprakstīta ar sonidegību ārstētajiem pacientiem, un tiek uzskatīts, ka tā ir raksturīga visai Hedžhoga (*Hedgehog* – Hh) signālu pārvades ceļa inhibitoru grupai. Pivotalajā II fāzes klīniskajā pētījumā muskuļu spazmas bija visbiežākā “ar muskuļiem saistītā” nevēlamā blakusparādība, tomēr Odomzo 200 mg devas grupā par to ziņots mazākam skaitam pacientu (54%) nekā Odomzo 800 mg devas grupā (69%).

Par 3./4. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanos asinīs ziņots 8% pacientu, kas saņēma Odomzo 200 mg. Lielākajai daļai pacientu, kuriem bija vismaz 2. pakāpes KFK līmeņa paaugstināšanās, pirms tās attīstījās ar muskuļiem saistīti simptomi. Šiem pacientiem KFK līmeņa laboratorisko rādītāju vērtību paaugstināšanās līdz 2. vai augstākai smaguma pakāpei parādījās mediāni 12,9 nedēļas (diapazons 2–39 nedēļas) pēc Odomzo terapijas uzsākšanas, un mediānais laiks to izzušanai (normalizācijai vai samazināšanās līdz 1. pakāpei) bija 12 dienas (95% TI 8–14 dienas).

Vienam pacientam, kurš saņēma Odomzo 200 mg, bija ar muskuļiem saistīti simptomi un KFK līmeņa paaugstināšanās $>10 \times \text{NAR}$, kuras dēļ bija nepieciešams ievadīt intravenozi šķidrumu. Odomzo 800 mg devas grupā bija seši šādi pacienti.

Pivotālajā II fāzes klīniskajā pētījumā nav aprakstīti apstiprinātas rabdomiolīzes gadījumi (definēti kā KFK līmenis >10 reizes augstāks par līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas vai sākotnējo līmeni vai >10 x NAR, ja nav norādīts sākotnējais līmenis, kopā ar kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā par 1,5 reizēm salīdzinājumā ar kreatinīna līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas vai sākotnējo līmeni). Tomēr nepivotālā pētījumā viens šāds ziņotsais gadījums pacientam, kas ārstēts ar Odomzo 800 mg, bija apstiprināts.

Amenoreja

Pivotālajā II fāzes pētījumā 2 (14,3%) no 14 sievietēm reproduktīvā vecumā vai arī pēc sterilizācijas, nosienot olvadus, attīstījās amenoreja, lietojot Odomzo 200 mg vai 800 mg vienu reizi dienā.

Pediatriiskā populācija

Zāļu lietošanas drošums pediatriiskajā populācijā tika izvērtēts, izmantojot datus, kuri iegūti pētījumā CLDE225X2104 ar 16 pieaugušajiem un 60 pediatrijas pacientiem un pētījumā CLDE225C2301 ar 16 pieaugušajiem un 2 pediatrijas pacientiem. Mediānais sonidegiba lietošanas ilgums pētījumā X2104 bija 97 dienas (diapazonā no 34 līdz 511 dienām) pieaugušajiem pacientiem un 55 dienas (diapazonā no 2 līdz 289 dienām) pediatrijas pacientiem. Mediānais sonidegiba lietošanas ilgums pētījumā C2301 bija 2,8 mēneši (diapazonā no 0,4 līdz 33,2 mēnešiem) pieaugušajiem pacientiem un 3,5 mēneši (diapazonā no 1,3 līdz 5,7 mēnešiem) pediatrijas pacientiem.

Pētījumā C2301 un X2104 novērotā sonidegiba toksicitāte pieaugušajiem atbilda jau zināmajiem ar ārstēšanu saistītajiem toksicitātes rādītājiem, kas konstatēti pieaugušajiem pacientiem ar bazālo šūnu karcinomu. Pediatrijas pacientiem novērotā ar sonidegiba lietošanu saistītā toksicitāte bija līdzīga pieaugušajiem pacientiem novērotajiem rezultātiem, bet tika konstatēts mazāks skaits muskuļu toksicitātes gadījumu (piemēram, KFK līmeņa paaugstināšanas tika novērota 16,7% pediatrijas pacientu, salīdzinot ar 50% pieaugušo pacientu pētījumā X2104) un tika novērota ietekme uz attīstību pēcdzemdību periodā galvenokārt ilgstošas lietošanas gadījumā (konstatēti falangas epifīzes plāksnītes bojājumu, ceļa locītavas augšanas plāksnītes zonas subhondriāla sabiezējuma, augšstilba distālās augšanas zonas traucējumu, hondropātijas un nošķeltu zobu gadījumi).

Epifīzes priekšlaicīga saplūšana

Ir ziņots par trim epifīzes augšanas zonu traucējumu gadījumiem (viens skrimšļa bojājuma gadījums, viens epifīzes traucējumu gadījums un viens epifīzes lūzuma gadījums) pediatrijas pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar sonidegibu, tomēr celoņsakarība ar sonidegibu nav pārliecinoši apstiprināta. Par epifīzes priekšlaicīgu saplūšanu ir ziņots pediatrijas pacientiem, kuri ir lietojuši Hh signālu pārvades ceļu inhibitorus. Odomzo nedrīkst lietot pediatrijas pacientiem, jo nav pierādīts zāļu drošums un efektivitāte šai populācijai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Devas eskalācijas pētījumos Odomzo nozīmēja devās līdz pat 3000 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Visos pārdozēšanas gadījumos pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības un jāveic atbilstoši atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XJ02

Darbības mehānisms

Sonidegibs ir perorāli biopieejams Hedžhoga (Hh) signālu pārvades ceļu inhibitors. Tas saistās ar nogludināto (Smo – *Smoothened*), G proteīnu savienotā receptora molekulu, kas pozitīvi regulē Hh pārvades ceļu un rezultātā aktivizē un atbrīvo ar gliomu saistīto onkogēnu (GLI) transkripcijas faktorus, kas inducē Hh mērķa gēnu, kas iesaistīti proliferācijā, diferenciācijā un izdzīvošanā, transkripciju. Patoloģiska Hh signālu pārvade ir tikusi saistīta ar vairāku vēža veidu, tajā skaitā bazālo šūnu karcinomas jeb BŠK, patogēnēzi. Sonidegibs, kas saistās ar Smo, inhibēs Hh signālu pārvadi un tā rezultātā bloķēs signāla transdukciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Analizējot QTc intervāla atkarību no sonidegiba koncentrācijas plazmā, ir novērots, ka C_{max} līdzsvara koncentrācijā pēc 800 mg dienas devas vienpusējā QTc intervāla pagarināšanās 95% ticamības intervāla augšējā robeža bija mazāka par 5 msek, kas nodrošina 2,3 reizes lielāku iedarbību plazmā nekā pēc ieteicamās 200 mg devas. Tādēļ nav paredzams, ka Odomzo terapeitisko devu lietošana varētu izraisīt klīniski nozīmīgu QTc intervāla pagarināšanos. Turklāt arī sonidegiba koncentrācijas plazmā paaugstināšanās virs līmeņa, ko panāk, lietojot terapeitiskas devas, nebija saistīta ar dzīvībai bīstamu aritmiju vai *torsades de pointes*.

Devu intervālā 200–800 mg audzēja atbildes reakcija nebija atkarīga no Odomzo devas vai koncentrācijas plazmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

II fāzes, randomizēts, dubultmaskēts Odomzo divu devu līmeņu (200 vai 800 mg vienu reizi dienā) pētījums veikts 230 pacientiem ar lokāli progresējošu bazālo šūnu karcinomu (liBŠK) (n=194) vai metastātisku bazālo šūnu karcinomu (mBŠK) (n=36). 16 no šiem 230 pacientiem bija diagnosticēts Gorlina sindroms (15 pacientiem ar liBŠK un vienam pacientam ar mBŠK). Pieaugušie (vismaz 18 gadus veci) pacienti ar liBŠK vai mBŠK, kuri nebija piemēroti staru terapijai, ķirurģiskai operācijai vai citiem lokālas terapijas veidiem, tika randomizēti, lai saņemtu Odomzo 200 mg vai 800 mg dienā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar modificētajiem audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem (mRECIST – *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (pacientiem ar liBŠK) un RECIST 1.1. versiju (pacientiem ar mBŠK), kā noteikts centrālajā apskatā. Sekundārie mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums, laiks līdz audzēja atbildes reakcijai un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS – progression free survival*) saskaņā ar mRECIST (pacientiem ar liBŠK) un RECIST 1.1. versiju (pacientiem ar mBŠK), kā noteikts centrālajā apskatā.

Pacientiem ar liBŠK neatkarīgās pārskata komitejas (IRC – *Independent Review Committee*) kombinētā kopējā atbildes reakcija apvienoja centrāli analizēto magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) skenēšanas, klīnisko digitālo fotoattēlu un histopatoloģisko izmeklējumu analīzes rezultātus saskaņā ar RECIST. LiBŠK atkārtotas *Punch* biopsijas tika veiktas visos gadījumos, kad atbildes reakcijas novērtējumu apgrūtināja izcūlojumu, cistu un rētaudu/fibrozes klātbūtne. Ja tika izmantota MRI, audzēja atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar RECIST 1.1. versiju. Atbildes reakcijas vērtēšanai pēc klīniskajiem digitālajiem fotoattēliem izmantoja Pasaules Veselības organizācijas (PVO) pieņemtos kritērijus [daļēja atbildes reakcija (PR) – bojājuma perpendikulāro diametru summas (PDS) samazināšanās par $\geq 50\%$; pilnīga atbildes reakcija (CR) – pilnīga visu bojājumu izzušana; progresējoša slimība – bojājumu PDS palielināšanās par $\geq 25\%$]. Lai atbildes reakciju novērtētu kā

pilnīgu, visām novērtējumā izmantotajām metodēm bija jāuzrāda audzēja neesamība.

79 no 230 randomizētajiem pacienti tika nozīmēti Odomzo 200 mg. 66 (83,5%) no šiem 79 pacientiem bija liBŠK [37 pacientu (46,8%) histoloģisko izmeklējumu rezultāti liecināja par agresīvu slimību, un 29 pacientu (36,7%) histoloģisko izmeklējumu rezultāti liecināja par neagresīvu slimību], un 13 pacientiem (16,5%) bija mBŠK. Mediānais vecums pacientiem, kuri saņēma Odomzo 200 mg, bija 67 gadi (59,5% šo pacientu bija vecāki par 65 gadiem). 60,8% pacientu bija vīrieši, 89,9% pacientu bija baltās rases pārstāvji.

Lielākā daļa pacientu (74% liBŠK pacientu un 92% mBŠK pacientu) jau bija ārstēti, tajā skaitā operēti (73% liBŠK pacientu un 85% mBŠK pacientu), saņēmuši staru terapiju (18% liBŠK pacientu un 54% mBŠK pacientu) vai pretaudzēju zāles (23% liBŠK pacientu un 23% mBŠK pacientu).

Galvenie efektivitātes rezultāti saskaņā ar centrālā izvērtējuma un pētnieka novērtējuma rezultātiem ir parādīti 4. tabulā.

4. tabula. Pārskats par efektivitāti saskaņā ar centrālā izvērtējuma un pētnieka novērtējuma rezultātiem PAK^a

	Odomzo 200 mg	
	Centrālais izvērtējums	Vietējā pētnieka novērtējums
	liBŠK n=66	liBŠK n=66
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% TI	(43,3–68,3)	(58,7–81,7)
Labākā kopējā atbildes reakcija, n (%)		
Pilnīga atbildes reakcija	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Daļēja atbildes reakcija	34 (51,5)	41 (62,1)
Slimības stabilizēšanās	23 (34,8)	13 (19,7)
Slimības progresēšana	1 (1,5)	1 (1,5)
Nav zināma	5 (7,6)	5 (7,6)
Laiks līdz audzēja atbildes reakcijai (mēneši)		
Mediāna	4,0	2,5
95% TI	(3,8–5,6)	(1,9–3,7)
Atbildes reakcijas ilgums		
Gadījumu skaits*	11	22
Cenzēto gadījumu skaits	26	25
Mediāna (mēneši)	26,1	15,7
95% TI	(NA)	(12,0–20,2)
Varbūtība, ka nebūs jaunu gadījumu (%), (95% TI)		
6 mēneši	86,4 (67,7–94,7)	89,8 (74,8–96,1)
9 mēneši	74,9 (54,4–87,2)	80,7 (63,5–90,4)
12 mēneši	64,9 (42,3–80,4)	71,4 (53,1–83,6)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumu skaits*	16	28
Cenzēto gadījumu skaits	50	38
Mediāna (mēneši)	22,1	19,4
95% TI	(NA)	(16,6–23,6)
Varbūtība, ka nebūs jaunu gadījumu (%), (95% TI)		
6 mēneši	94,8 (84,6–98,3)	94,7 (84,5–98,3)
12 mēneši	82,0 (66,7–90,7)	75,5 (60,7–85,4)

^a Pilnajā analizējamajā kopā tika iekļauti visi randomizētie pacienti (ārstēt paredzētā populācija – *intent-to-treat population*).

^b Izmantojot tikai negatīvu histoloģiju, lai noteiktu CR pacientiem, kuriem ir vismaz PR citās metodēs (MRI vai sonogrāfijas), tika sasniegts CR rādītājs 21,2 %.

* Gadījums nozīmē slimības progresēšanu vai jebkura iemesla izraisītu nāvi.

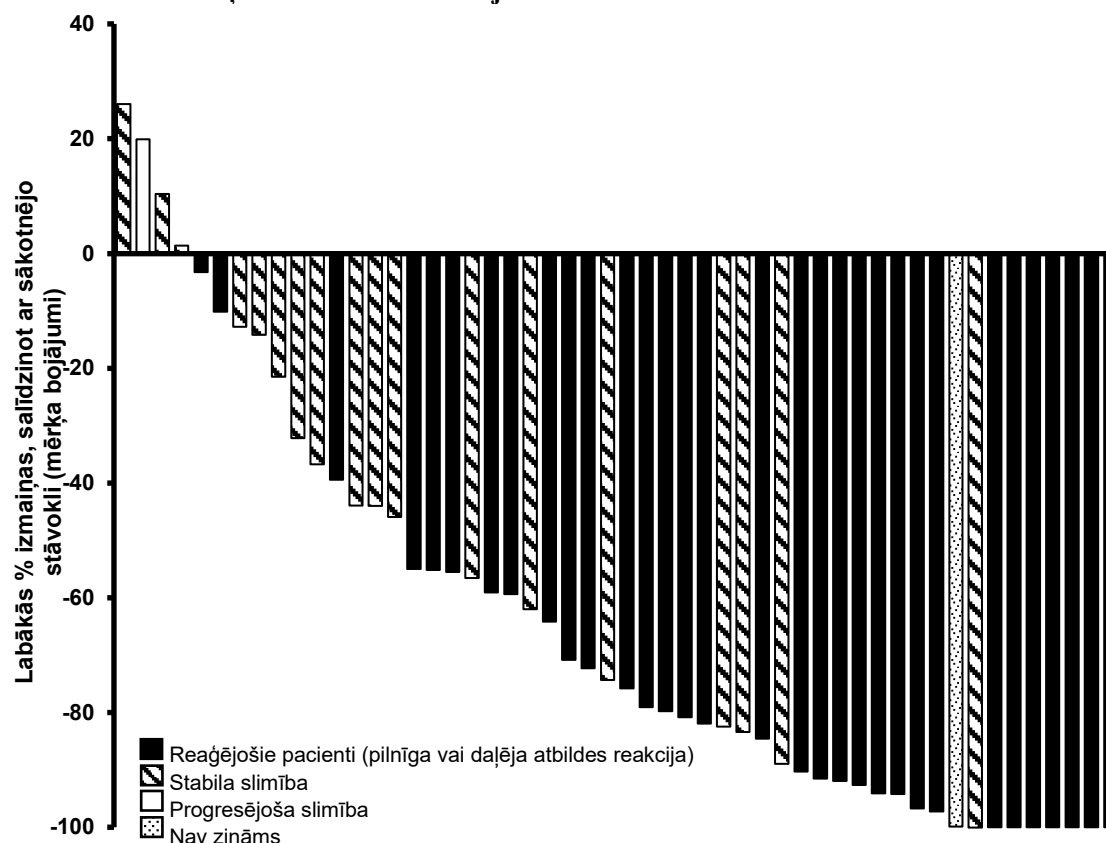
PAK – pilnā analizējamā kopā.

TI – ticamības intervāls.

NA – nav aprēķināms.

1. attēlā ir parādītas katra pacienta ar liBŠK mērķa audu bojājumu lieluma labākās izmaiņas saskaņā ar centrālo novērtējumu, lietojot 200 mg devu.

1. attēls. liBŠK pacientu mērķa bojājumu labākās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, saskaņā ar centrālo izvērtējumu PAK.



Pacientu ziņotie iznākumi tika vērtēti kā pētniecības mērķa kritēriji, izmantojot Eiropas vēža pētījumu un ārstēšanas organizācijas galveno vēža pacientu dzīves kvalitātes vērtēšanas anketu (*EORTC QLQ-C30 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) un ar to saistīto specifisko galvas un kakla vēža vērtēšanas moduli (*H&N35*).

Lielākajai daļai pacientu stabilizējās un/vai mazinājās ar slimību saistītie simptomi, uzlabojās funkcionēšanas spējas un veselības stāvoklis. Laiks, līdz stāvoklis pasliktinājās saskaņā ar definētajām pacientu ziņoto iznākumu vērtēšanas skalām (atbilst veselības stāvokļa pasliktinājumam par >10 punktiem bez sekojošas uzlabošanās), praktiski atspoguļoja aprēķināto *PFS*.

Pivotālā pētījumā 29,1 % pacientu pārtrauca savu dalību pētījumā blakusparādību dēļ, kuras lielākoties bija vieglas vai vidēji smagas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Odomzo visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās bazālo šūnu karcinomas gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Sonidegiba efektivitāte un drošums tika izvērtēts divos klīniskajos pētījumos, kuros kopumā bija iesaistīti 62 pediatrijas pacienti. Pētījums CLDE225X2104 bija I/II fāzes pētījums par sonidegiba lietošanu pediatrijas pacientiem ar recidīvu vai refraktāru meduloblastomu vai cita veida audzējiem, kuri var būt atkarīgi no Hedžhoga (Hh) signālu pārvades ceļa, un pieaugušiem pacientiem ar recidīvu vai refraktāru meduloblastomu. Pētījums CLDE225C2301 bija II fāzes daudzcentru atklāts vienas grupas pētījums, kurā izvērtēja iekšķīgas sonidegiba lietošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar Hh signālu aktivizētu recidīvu meduloblastomu. Lai gan tika izmantota dažādošanas stratēģija, kuras mērķis bija Hh signālu aktivizēta recidīva meduloblastoma, rezultāti neuzrādīja būtisku efektivitāti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienas Odomzo 100 mg – 3000 mg devas lietošanas tukšā dūšā vēža pacientiem mediānais laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija 2–4 stundas. 100 mg –400 mg lielu devu intervālā sonidegiba AUC un C_{max} paaugstinās proporcionāli devas lielumam, bet ja deva ir lielāka par 400 mg, AUC un C_{max} paaugstinās mazāk nekā proporcionāli devas lielumam. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem, nav iegūti pierādījumi par klīrensa izmaiņām pēc atkārtotu devu lietošanas, un aprēķinātais uzkrāšanās līdzsvara koncentrācijā neatkarīgi no devas lieluma ir 19-kārtīga. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni četrus mēnešus pēc sonidegiba lietošanas uzsākšanas. Vēža pacientiem, lietojot Odomzo 200 mg, līdzsvara koncentrācijā vidējā C_{trough} bija 830 ng/ml (diapazons 200–2400 ng/ml). Salīdzinājumā ar Odomzo 800 mg devu lietošanu tukšā dūšā pēc tā lietošanas kopā ar taukvielām bagātu ēdienu, sonidegiba C_{max} un AUC paaugstinājās attiecīgi 7,8 un 7,4 reizes. Salīdzinājumā ar Odomzo 200 mg devu lietošanu tukšā dūšā pēc tā lietošanas kopā ar vieglu maltīti, sonidegiba C_{max} un AUC paaugstinājās attiecīgi 2,8 un 3,5 reizes. Salīdzinājumā ar Odomzo 200 mg devu lietošanu tukšā dūšā pēc tā lietošanas kopā ar mērenu daudzumu taukus saturošu maltīti 2 stundas pirms zāļu lietošanas, sonidegiba C_{max} un AUC paaugstinājās attiecīgi 1,8 un 1,6 reizes. Mērenu daudzumu taukus saturošas maltītes lietošanai 1 stundu pēc Odomzo 200 mg lietošanas bija līdzīga iedarbība kā zāļu lietošanai tukšā dūšā.

Izkliede

Pamatojoties uz farmakokinētikas analīzes rezultātiem 351 pacientam, kas perorāli bija saņēmis Odomzo 100 mg–3000 mg devas, līdzsvara koncentrācijā šķietamais izklijes tilpums (V_{ss}/F) bija 9170 litru. Līdzsvara koncentrācijā sonidegiba līmenis ādā bija sešas reizes augstāks nekā plazmā.

In vitro sonidegibs izteikti (>97%) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem (cilvēka seruma albumīniem un skābo alfa-1-glikoproteīnu), un diapazonā 1 ng/ml –2500 ng/ml saistīšanās nebija atkarīga no koncentrācijas.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, sonidegibs nav P-gp, BCRP vai multirezistenta proteīna-2 (MRP-2) substrāts. Sonidegibs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē proksimālo efluksa transportsistēmu, P-gp vai MRP-2, aknu piesaistes transportproteīnus OATP1B1 vai OATP1B3, nieru organisko anjonu piesaistes transportproteīnus OAT1 un OAT3 vai organisko katjonu piesaistes transportproteīnus OCT1 vai OCT2.

Biotransformācija

Sonidegibu galvenokārt metabolizē CYP3A4. 36% no plazmā cirkulējošās radioaktīvās vielas veido neizmainīts sonidegibs, un galvenais identificētais plazmā cirkulējošais metabolīts, kas nodrošina 45% pamatvielas iedarbības, ir farmakoloģiski neaktīvs sonidegiba hidrolīzes produkts. Tiek uzskatīts, ka visu metabolītu iedarbība ir 4–90 reižu vājāka par sonidegiba iedarbību.

Eliminācija

Sonidegiba un tā metabolītu eliminācija galvenokārt notiek caur aknām – 93,4% no ievadītās devas ir iespējams izdalīt no izkārnījumiem, un 1,95% – no urīna. Neizmainīts sonidegibs tiek izvadīts ar izkārnījumiem (88,7% no ievadītās devas), urīnā to neatrod. Saskaņā ar aprēķināto populācijas farmakokinētikas modeli sonidegiba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija aptuveni 28 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Sonidegiba farmakokinētika ir pētīta pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n=8), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n=8) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, n=9), un

astoņiem veseliem brīvprātīgajiem, kuriem bija normāla aknu darbība. Salīdzinājumā ar personām, kurām bija normāla aknu darbība, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem pēc vienas iekšķīgas 800 mg sonidegiba devas lietošanas $C_{\max}$ pazeminājās par attiecīgi 20%, 21% un 60%. Sonidegiba AUC_{∞} samazinājās par attiecīgi 40%, 22% un 8%. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem $AUC_{\text{pēd}}$ samazinājās par 35%, pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tas paaugstinājās par 14% un pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem tas pazeminājās par 23%. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nieru darbības traucējumu ietekme uz sonidegiba sistēmisko iedarbību nav pētīta. Tā kā sonidegiba ekskrēcija nenotiek caur nierēm, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tā sistēmiskās iedarbības izmaiņas nav paredzamas. Populācijas farmakokinētikas analīzē neatklāja nozīmīgu nieru darbības ietekmi (kreatinīna klīrenss ir >27 ml/min) uz sonidegiba šķietamo klīrensu (Cl/F), liecinot, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sonidegiba deva nav jāpielāgo.

Vecuma, ķermeņa masas un dzimuma ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vecumam (pārbaudītā vecuma diapazons 20–93, vidējais 61 gads), ķermeņa masai (pārbaudītās ķermeņa masas diapazons 42–181, vidējais 77 kg), dzimumam vai kreatinīna klīrensam (pārbaudītais diapazons 27,3–290 ml/min, vidējais 92,2 ml/min) nav nozīmīgas ietekmes uz sonidegiba sistēmisko iedarbību.

Etniskā piederība

Pēc vienas 200 mg devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem japāņiem sonidegiba $C_{\max}$ un AUC_{∞} vērtības bija attiecīgi 1,56 u 1,68 reizes lielākas par tām, kas novērotas veseliem Rietumu izcelsmes brīvprātīgajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sonidegibs ir vērtēts pētījumos ar žurkām un suņiem.

Vispārējā toksikoloģija

Lielākā daļa sonidegiba izraisīto nevēlamo blakusparādību var būt saistīta ar tā farmakoloģisko darbības mehānismu, kas ietekmē attīstību, turklāt žurkām un suņiem novērotās parādības bija līdzīgas. Visas parādības izraisīja iedarbība, kas ir tuva cilvēka organismā paredzētajai iedarbībai. Minētās parādības, ko novēroja klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā, izpaudās kā kaulu augšanas zonu noslēgšanās, ietekme uz zobu augšanu, tēviņu un mātīšu reproduktīvo sistēmu, matu folikulu atrofija ar matu izkrišanu (alopēciju), toksiska ietekme uz kuņģa-zarnu traktu kopā ar ķermeņa masas samazināšanos un ietekmi uz limfmezgliem. Vēl viens mērķa orgāns gadījumos, kad iedarbība ievērojami pārsniedza klīniskajā praksē izmantojamo, bija nieres.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Sonidegibs nebija genotoksisks *in vitro* un *in vivo* pētījumos. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm netika konstatēts kancerogēns potenciāls. Tomēr sonidegiba iedarbība bija ievērojami vājāka par klīnisko iedarbību žurkām un līdzīga klīniskajai iedarbībai pelēm.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Sonidegibs bija fetotoksisks trušiem, par ko liecina augļu bojāeja un/vai pilnīga resorbcija, un teratogēns, jo sonidegibs pat pēc ļoti mazas devas iedarbības izraisa smagas anomālijas. Teratogēnā ietekme ietvēra skriemeļu, locekļu distālo daļu un pirkstu anomālijas, smagus galvaskausa sejas daļas attīstības traucējumus un citas anomālijas. Trušiem fetotoksicitāte tika novērota arī pēc ļoti vājas sonidegiba iedarbības uz mātītes organismu. Pēc ļoti zemas devas sonidegiba iedarbības ir novērota fertilitātes samazināšanās žurku mātītēm. Žurku tēviņiem sonidegiba iedarbība, kas aptuveni divas reizes pārsniedza klīnisko, neietekmēja fertilitāti.

Vides riska novērtējums (ERA)

Vides riska novērtējuma pētījumi liecina, ka sonidegībs var radīt risku virszemes ūdeņiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

A tipa krospovidons
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Poloksamērs 188
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Nātrija laurilsulfāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)

Iespiedkrāsa

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Šellaka

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 x 1 cietā kapsula PHTFE/PVH/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

Vienā iepakojumā ir 10 vai 30 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015.gada 14.augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 20.maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotājs, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas, katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāaskāņo ar valsts kompetento iestādi:

- veselības aprūpes speciālistu tiecamauditorija;
- veidu, kā paredzēts apkopot informāciju par Odomzo lietošanu un lietošanas atbilstību grūtniecības farmakovigilances programmai, kā arī šīs programmas efektivitāti;
- veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem paredzēto izglītojošo materiālu formātu un saturu.

Uzsākot zāļu izplatīšanu tirgū, Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizplata Vēstule veselības aprūpes speciālistam, kurai jāsaturs šāda informācija:

- pamatteksts, kas saskaņots ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP);

- specifiskas valsts prasības, kas saskaņotas ar valsts kompetento iestādi attiecībā uz:
 - zāļu izplatīšanu;
 - pasākumiem, kas nodrošina, ka visas atbilstošās darbības, kas jāveic pirms Odomzo parakstīšanas un nozīmēšanas, ir veiktas.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam nepārtraukti jānodrošina, ka visiem ārstiem, kas varētu parakstīt Odomzo, ir piegādāti šādi materiāli:

- zāļu apraksts;
- izglītojošs materiāls veselības aprūpes speciālistam;
- atgādinājuma karte veselības aprūpes speciālistam;
- izglītojošs materiāls pacientam;
- atgādinājuma karte pacientam.

Odomzo izglītojošiem materiāliem veselības aprūpes speciālistam jāsaturs šāda galvenā informācija:

- īsa pamatinformācija par Odomzo, tā reģistrētās indikācijas un devas;
- prasība informēt pacientus par Odomzo teratogēno risku un nepieciešamību izvairīties pakļaut augli šim riskam;
- Grūtniecības nepieļaušanas programmas apraksts un pacientu sadalījums atbilstoši dzimumam un reproduktīvajam potenciālam;
- informācija par ieteicamajām kontracepcijas metodēm gan sievietēm, gan vīriešiem;
- veselības aprūpes speciālista pienākumi attiecībā uz Odomzo parakstīšanu;
- drošības ieteikumi sievietēm reproduktīvā vecumā;
- drošības ieteikumi vīriešiem;
- nosacījumi grūtniecības gadījumā;
- informēt pacientus, ka ārstēšanas ar Odomzo laikā, un vismaz 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, nedrīkst nodot asinis;
- kontrolsaraksts veselības aprūpes speciālistam, lai nodrošinātu, ka pacienti saņem piemērotu konsultāciju;
- nepieciešamība visiem pacientiem aizpildīt un parakstīt apliecinājuma veidlapu par konsultācijas saņemšanu, kas ir veselības aprūpes speciālista izglītojošā materiāla sastāvdaļa;
- nevēlamo blakusparādību ziņošana.

Odomzo pacientu izglītojošiem materiāliem jāsaturs šāda galvenā informācija:

- informācija pacientiem par Odomzo teratogēno risku un, ka to nedrīkst lietot grūtniecības laikā;
- nepieciešamība lietot ieteicamas kontracepcijas metodes un to definīcija;
- valsts vai citi piemērojamie īpašie Odomzo parakstīšanas nosacījumi zāļu izsniegšanai;
- Odomzo nedrīkst dot citām personām, kā arī informācija par neizlietoto zāļu iznīcināšanu un nepieciešamība uzglabāt Odomzo kapsulas bērniem neredzamā un nepieejamā vietā;
- ka pacienti nedrīkst nodot asinis Odomzo lietošanas laikā un vismaz 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- ka pacientes nedrīkst barot bērnu ar krūti Odomzo lietošanas laikā un 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- ka pacientam jāinformē veselības aprūpes speciālists par jebkādam nevēlamām blakusparādībām;
- informācija sievietēm reproduktīvā vecumā;
- informācija vīriešiem.

Veselības aprūpes speciālista atgādinājuma kartei jāsaturs šāda galvenā informācija:

- informācija sievietēm reproduktīvā vecumā;
- informācija vīriešiem;
- informēt pacientu par nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstējošam veselības aprūpes speciālistam, ja ir aizdomas par grūtniecību sievietei, kas saņem ārstēšanu vai vīrieša, kas saņem ārstēšanu, partneri sievietei;
- atgādinājums pacientiem atdot neizlietotās kapsulas pēc ārstēšanas pabeigšanas (iznīcināšana ir atkarīga no vietējam prasībām);

- atgādinājums pacientiem nenodot asinis zāļu lietošanas laikā un vismaz 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Atgādinājuma kartei pacientiem jāsaturs šāda galvenā informācija:

- informācija pacientiem par Odomzo teratogēno risku un, ka to nedrīkst lietot grūtniecības laikā;
- nenodot asinis zāļu lietošanas laikā un vismaz 20 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- informācija sievietēm reproduktīvā vecumā;
- informācija vīriešiem;
- atdot neizlietotās kapsulas pēc ārstēšanas pabeigšanas (iznīcināšana ir atkarīga no vietējam prasībām);
- kontakttālruņa numurs neatliekamajos gadījumos.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Odomzo 200 mg cietās kapsulas
sonidegibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 200 mg sonidegiba (fosfāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas

10 x 1 cietā kapsula

30 x 1 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Kapsulu nedrīkst saspiest, atvērt vai sakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Smagu iedzimtu defektu risks.

Nelietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā.

Jums jāievēro Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1030/001	10 cietās kapsulas
EU/1/15/1030/002	30 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Odomzo 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Odomzo 200 mg kapsulas
sonidegibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Odomzo 200 mg cietās kapsulas Sonidegibs (*Sonidegibum*)

Odomzo var izraisīt smagas iedzimtas anomālijas. Tas var izraisīt bērna nāvi pirms dzemdībām vai drīz pēc tām. Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Jums jāievēro šajā instrukcijā iekļautie norādījumi par kontracepciju.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Odomzo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Odomzo lietošanas
3. Kā lietot Odomzo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Odomzo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Odomzo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Odomzo

Odomzo satur aktīvo vielu sonidegibu. Tas ir pretvēža līdzeklis.

Kādam nolūkam Odomzo lieto

Odomzo lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar ādas vēža veidu, ko sauc par bazālo šūnu karcinomu. To lieto, kad vēzis ir lokāli izplatīts, un to nav iespējams ārstēt ar operācijas vai apstarošanas palīdzību.

Kā Odomzo darbojas

Normālu šūnu augšanu kontrolē dažādi ķīmiskie signāli. Pacientiem ar bazālo šūnu karcinomu parādās izmaiņas gēnos, kas kontrolē daļu no procesa, kas pazīstams kā „Hedžhoga signāļceļš”. Tas ieslēdz signālus, kas liek vēža šūnām nekontrolēti augt. Odomzo darbojas bloķējot šo procesu, pārtraucot vēža šūnu augšanu un jaunu vēža šūnu veidošanos.

2. Kas Jums jāzina pirms Odomzo lietošanas

Izlasiet specifiskos no ārsta saņemtos norādījumus, īpaši par Odomzo ietekmi uz nedzimušu bērnu.

Rūpīgi izlasiet un ievērojiet no sava ārsta saņemtajā pacienta brošūrā un atgādinājuma kartītē sniegtos norādījumus.

Nelietojiet Odomzo šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret sonidegibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Tas nepieciešams tādēļ, ka Odomzo var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam vai izraisīt viņa bojāeju (skatīt punktu

„Grūtniecība”);

- ja barojat bērnu ar krūti. Tas nepieciešams tādēļ, ka nav zināms, vai Odomzo var izdalīties pienā un kaitēt Jūsu bērnam (skatīt punktu „Barošana ar krūti”);
- ja Jums var iestāties grūtniecība, bet nevarat vai nevēlaties ievērot nepieciešamos grūtniecības novēršanas pasākumus, kas uzskaitīti Odomzo Grūtniecības nepieļaušanas programmā.

Nelietojiet Odomzo, ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums. Ja Jums ir kādas šaubas, pirms Odomzo lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sīkāka informācija par iepriekšminētajiem jautājumiem ir pieejama punktos “Grūtniecība”, „Barošana ar krūti”, „Fertilitāte” un “Kontracepcija vīriešiem un sievietēm”.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Odomzo var izraisīt muskuļu patoloģijas. Ja Jums kādreiz ir bijuši muskuļu krampji vai vājums vai ja lietojat arī citas zāles, pirms Odomzo lietošanas informējiet par to savu ārstu. Dažas zāles (piemēram, zāles, ko lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai) var paaugstināt muskuļu patoloģiju risku. Ja Odomzo lietošanas laikā Jums ir muskuļu sāpes vai ja Jums ir neizskaidrojami muskuļu krampji vai vājums, **nekavējoties** informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu. Ārstam var būt jāmaina Jūsu zāļu deva vai jāpārtrauc Jūsu ārstēšana ar šīm zālēm uz laiku vai pilnīgi.
- Odomzo lietošanas laikā un 20 mēnešus pēc tās pabeigšanas Jūs nedrīkstat kļūt par asins donoru.
- Ja esat vīrietis, ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat kļūt par bērna tēvu vai ziedot spermu.
- Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu ādu, vai nerodas cita vēža forma, kas tiek saukta par “ādas plakanšūnu karcinomu” (SCC). Nav zināms, vai SCC var būt saistīta ar Odomzo lietošanu. Parasti šis vēža veids rodas uz saules staru iedarbības bojātas ādas. Tas neizplešas un ir ārstējams. Ja pamanāt jebkādas ādas izmaiņas, informējiet par tām savu ārstu.
- Nekad nedodiet šīs zāles kādam citam. Ārstēšanās beigās Jums jānodod neizlietotās kapsulas. Konsultējieties ar savu farmaceitu vai ārstu, kur nodot kapsulas.

Asins analīzes Odomzo lietošanas laikā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un, iespējams, arī tās laikā ārsts veiks Jums asins analīzes. Ar šo analīžu palīdzību tiks pārbaudīta Jūsu muskuļu veselība, nosakot enzīma kreatīnfosfokināzes līmeni asinīs.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

Odomzo nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas nav sasnieguši 18 gadu vecumu. Ar šīm zālēm tika novērotas zobu un kaulu augšanas problēmas. Odomzo var izraisīt kaulu augšanas apstāšanos bērniem un pusaudžiem. Tas var notikt arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Citas zāles un Odomzo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, kuras iespējams saņemt bez receptes, un augu izcelsmes zālēm. Tas nepieciešams tādēļ, ka Odomzo var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Dažas citas zāles var arī ietekmēt Odomzo iedarbību vai paaugstināt blakusparādību iespējamību.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles, piemēram, statīnus un fibrīnskābes atvasinājumus augsta holesterīna un lipīdu līmeņa ārstēšanai;
- B₃ vitamīnu, kas pazīstams arī kā niacīns;
- zāles, piemēram, metotreksāts, mitoksantrons, irinotekāns vai topotekāns, noteiktu vēža formu ārstēšanai vai citu slimību, piemēram, smagu locītavu problēmu (reimatoīdais artrīts) un psoriāzes ārstēšanai;
- zāles, piemēram, telitromicīnu, rifampicīnu vai rifabutīnu, baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai;
- zāles, piemēram, ketokonazolu (izņemot šampūnu un krēmu sastāvā), itraconazolu, pozakonazolu vai vorikonazolu, sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanai;
- zāles, piemēram, hlorohīnu un hidroksihlorohīnu, parazitāru izraisītu infekciju ārstēšanai, kā arī

- citu slimību, piemēram, reimatoīdā artrīta vai sarkanās vilkēdes ārstēšanai;
- zāles, piemēram, ritonavīru, sahinavīru vai zidovudīnu, AIDS vai HIV ārstēšanai;
- zāles, piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu vai fenobarbitālu, akūtu krampju ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par nefazodonu, depresijas ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par penicilamīnu, reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- augu izcelsmes zāles, ko sauc par divšķautņu asinszāles (pazīstama arī kā *Hypericum perforatum*) preparātiem, depresijas ārstēšanai;

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms Odomzo lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Odomzo lietošanas laikā šīs zāles jālieto piesardzīgi vai arī no to lietošanas ir jāizvairās. Ja lietojat jebkuras no šīm zālēm, ārstam var būt to vietā jānozīmē citas zāles.

Odomzo lietošanas laikā Jums jāinformē savs ārsts vai farmaceits arī par to, ka Jums ir nozīmētas citas zāles, kuras neesat lietojis iepriekš.

Grūtniecība

Nelietojiet Odomzo, ja ārstēšanās laikā vai 20 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas Jums ir iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai ja plānojat grūtniecību. Ja Jums iestājas grūtniecība vai Jums ir aizdomas, ka varētu būt grūtniecība, Odomzo lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu. Odomzo var izraisīt smagas iedzimtas anomālijas Jūsu bērnam vai izraisīt nedzimušā bērna nāvi. No ārsta saņemtajos īpašajos norādījumos (Odomzo grūtniecības nepieļaušanas programmā) ir precīza informācija par Odomzo ietekmi uz nedzimušo bērnu.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā un 20 mēnešus pēc tās pabeigšanas nebarojiet bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Odomzo var izdalīties pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Fertilitāte

Odomzo var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti. Ja nākotnē plānojat bērnu, konsultējieties ar savu ārstu.

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Sievietēm

Pirms ārstēšanas ar Odomzo uzsākšanas, pajautājiet savam ārstam, vai Jums var būt grūtniecība, pat ja Jums vairs nav mēnešreižu (ir menopauze). Ir svarīgi konsultēties ar savu ārstu par grūtniecības iestāšanās risku.

Ja Jums var būt grūtniecība:

- Odomzo lietošanas laikā Jums jāievēro piesardzība, lai neiestātos grūtniecība;
- Odomzo lietošanas laikā Jums jāizmanto divas kontracepcijas metodes – viena augstas efektivitātes metode un viena barjermetode (piemērus skatīt tālāk tekstā);
- šo kontracepcijas metožu izmantošana Jums jāturpina vēl 20 mēnešus pēc tam, kad pārtraukta Odomzo lietošana, jo neliels daudzums zāļu vielas paliek organismā vēl ilgu laiku.

Ārsts ar Jums apspriedīs vispiemērotāko kontracepcijas metodi.

Jums jāizmanto viena augstas efektivitātes metode, piemēram:

- intrauterīna ierīce (“spirāle” jeb IUI);
- ķirurģiska sterilizācija.

Jums jāizmanto arī viena barjermetode, piemēram:

- prezervatīvs (kopā ar spermicīdu līdzekli, ja tāds ir pieejams);
- diafragma (kopā ar spermicīdu līdzekli, ja tāds ir pieejams).

Ārsts pārbaudīs vai Jums nav grūtniecība:

- vismaz septiņas dienas pirms ārstēšanas uzsākšanas, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība;
- ik pēc mēneša ārstēšanas laikā.

Ārstēšanas laikā un 20 mēnešus pēc tās pabeigšanas nekavējoties informējiet savu ārstu, ja:

- šķiet, ka kontracepcijas metode kāda iemesla dēļ nav efektīva;
- izzūd mēnešreizes;
- pārtraucat izmantot kontracepcijas metodi;
- Jums jāmaina kontracepcijas metode.

Vīriešiem

Odomzo lietošanas laikā, stājoties dzimumattiecībās ar sievieti, vienmēr izmantojiet prezervatīvus (ar spermicīdu, ja pieejami) pat tad, ja Jums ir izdarīta vazektomija. Prezervatīvu izmantošana jāturpina sešus mēnešus pēc Jūsu ārstēšanas beigām.

Ja Odomzo lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jūsu partnerei iestājas grūtniecība, par to nekavējoties jāinformē ārsts.

Ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās beigām Jūs nedrīkstat kļūt par bērna tēvu vai ziedot spermu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Odomzo varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar kādiem instrumentiem vai iekārtām. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar savu ārstu.

Odomzo satur laktozi

Odomzo satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Odomzo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

Ieteicamā deva ir 200 mg (1 kapsula) dienā.

- Neēdiet 2 stundas pirms Odomzo lietošanas un 1 stundu pēc lietošanas.
- Katru dienu lietojiet savu kapsulu aptuveni vienā un tai pašā laikā. Tas palīdzēs atcerēties, kad lietot Jūsu zāles.
- Kapsula jānorij vesela. To nedrīkst atvērt, sakošļāt vai saspīest. Jāizvairās no jebkādas saskares ar kapsulu saturu, jo tam var būt kaitīga ietekme.

Nemainiet devu, iepriekš nekonsultējoties ar savu ārstu. Nepārsniedziet ārsta noteikto devu. Ja pēc kapsulas norīšanas Jums rodas vemšana, nelietojiet vairāk kapsulas līdz nākamās devas ieplānotajam laikam.

Cik ilgi lietot Odomzo

Turpiniet Odomzo lietošanu tik ilgi, cik to noteicis Jūsu ārsts. Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Odomzo, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Odomzo vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk Odomzo nekā noteikts vai ja kāds cits nejauši ir lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī šīs zāles, to iepakojumu un lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Odomzo

Ja esat aizmirsis lietot Odomzo devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties. Ja ir pagājušas vairāk kā 6 stundas kopš izlaistās devas, izlaidiet šo devu un nākamo devu lietojiet tai paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Odomzo

Nepārtrauciet Odomzo lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Odomzo var izraisīt smagas iedzimtas anomālijas, tādēļ šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība (sīkāku informāciju skatīt 2. punkta sadaļā “Grūtniecība”, „Barošana ar krūti”, „Fertilitāte” un “Kontracepcija sievietēm un vīriešiem”).

Nekavējoties pārtrauciet Odomzo lietošanu un informējiet savu ārstu, ja ievērojat kādu no tālāk minētajām iespējamajām alerģiskas reakcijas pazīmēm:

- apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska;
- stipru ādas niezi kopā ar sarkaniem vai reljefiem izsitumiem.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Nekavējoties informējiet savu ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- smagi muskuļu krampji, muskuļu sāpes vai muskuļu vājums. Šīs pazīmes var liecināt par patoloģiju, ko sauc par rabdomiolīzi un kas ir saistīta ar muskuļaudu noārdīšanos;
- tumšs urīns, samazināta urīna izdalīšanās vai tā trūkums. Šīs parādības var liecināt par muskuļu šķiedru noārdīšanos, kas ir kaitīga nierēm.

Citas iespējamās blakusparādības

Ja kāda no šīm blakusparādībām kļūst smaga, informējiet par to savu ārstu vai farmaceitu.

Ļoti bieži – var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem:

- muskuļu krampji un sāpes, kaulu un saišu sāpes;
- mēnešreižu trūkums;
- caureja vai grēmas;
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas traucējumi vai dīvaina garša mutē;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- vemšana;
- nieze;
- matu izkrišana;
- nogurums;
- sāpes;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Bieži – var rasties ne vairāk kā 1 no 10 pacientiem:

- kuņģa darbības vai gremošanas traucējumi;
- aizcietējums;
- izsitumi;
- patoloģiska apmatojuma augšana;

- slāpes, mazs izdalītā urīna daudzums, ķermeņa masas samazināšanās, ādas sausums kopā ar apsarkumu, uzbudināmība (simptomi, kas var norādīt uz nepietiekamu šķidruma daudzumu organismā, pazīstams arī kā organisma dehidratācija).

Ārstējoties ar Odomzo, Jums var būt arī **izmaiņas asins analīzēs**. Tas var brīdināt Jūsu ārstu par dažu Jūsu organisma sistēmu darbību iespējamām izmaiņām, piemēram:

- augsts enzīmu kreatīnfosfokināzes līmenis (raksturo muskuļu funkciju), lipāzes un/vai amilāzes līmenis (raksturo aizkuņģa dziedzera darbību), alanīnaminotransferāzes (AlAT) un aspartātaminotransferāzes (AsAT) līmenis (raksturo aknu darbību);
- augsts kreatinīna līmenis (raksturo nieru funkciju);
- augsts cukura līmenis asinīs (pazīstams kā hiperglikēmija);
- zems hemoglobīna līmenis (nepieciešams skābekļa pārnēsāšanai asinīs);
- mazs leikocītu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Odomzo

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Der. līdz un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Odomzo satur

- Aktīvā viela ir sonidegibs (fosfāta formā). Katra kapsula satur 200 mg sonidegiba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - kapsulas saturs – A tipa krospovidons, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punkta sadaļu “Odomzo satur laktozi”), magnija stearāts, poloksamērs 188, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un nātrija laurilsulfāts.
 - kapsulas apvalks – želatīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171).
 - apdrukas tinte – melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un šellaka.

Odomzo ārējais izskats un iepakojums

Odomzo 200 mg kapsulas ir sārtas un necaurspīdīgas, ar uzdruku “SONIDEGIB 200MG” un “NVR”.

Odomzo ir pieejams perforētos dozējamu vienību blisteros pa 10 x 1 kapsulai. Tas ir pieejams iepakojumos pa 10 un 30 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Saistībā ar Odomzo grūtniecības nepieļaušanas programmu visi pacienti saņems:

- pacienta brošūru;
- pacienta atgādinājuma kartīti.

Papildu informāciju, lūdzam, skatīt šajos dokumentos.