

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Odomzo 200 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg sonidegiba (v obliki fosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 38,6 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Neprozorna trda kapsula rožnate barve vsebuje bel do skoraj bel prašek z zrnici, na pokrovčku kapsule je s črnim barvilom natisnjena oznaka "NVR", na telesu kapsule pa je s črnim barvilom natisnjena oznaka "SONIDEGIB 200MG".

Kapsula, ki meri 23,3 x 8,53 mm, ustreza velikosti "00".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Odomzo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, kadar bolniki niso primerni za kurativni kirurški poseg ali zdravljenje z obsevanjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Odomzo sme predpisati in nadzorovati samo zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem odobrene indikacije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg sonidegiba peroralno.

Z zdravljenjem naj bolnik nadaljuje, dokler mu to klinično koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Spremembe odmerjanja zaradi zvišanja vrednosti kreatin-kinaze in z mišicami povezanih neželenih reakcij
Zaradi zvišanja vrednosti kreatin-kinaze ali z mišicami povezanih neželenih reakcij je v nekaterih primerih treba začasno prekiniti in/ali znižati odmerjanje zdravila Odomzo.

V preglednici 1 so navedena priporočila za prekinitev in/ali znižanje odmerjanja zdravila Odomzo in ukrepanje v primeru simptomatskega zvišanja vrednosti kreatin-kinaze in z mišicami povezanih neželenih reakcij (kot so mialgija, miopatija in/ali mišični spazmi).

Preglednica 1 Priporočene spremembe odmerkov in ukrepi v primerih simptomatskega zvišanja kreatin-kinaze in z mišicami povezanih neželenih reakcij

Stopnja zvišanja vrednosti kreatin-kinaze	Priporočila za spremembo odmerka* in druge ukrepe
<p>1. stopnja [zvišanje vrednosti kreatin-kinaze od >ZMN do 2,5-kratnika ZMN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje nadaljujte z istim odmerkom in določajte vrednost kreatin-kinaze enkrat na teden do znižanja na izhodiščno vrednost, nato pa enkrat na mesec. Spremljajte mišične simptome in njihove spremembe, dokler ne pride do izboljšanja na izhodiščno raven. • Redno pregledujte delovanje ledvic (vrednost kreatinina v serumu) in skrbite, da je bolnik primerno hidriran.
<p>2. stopnja brez okvare ledvic (vrednost kreatinina v serumu \leqZMN) [zvišanje vrednosti kreatin-kinaze od >2,5-kratnika ZMN do 5-kratnika ZMN]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite zdravljenje in določajte vrednost kreatin-kinaze enkrat na teden do znižanja na izhodiščno vrednost. • Spremljajte mišične simptome in njihove spremembe, dokler ne pride do izboljšanja na izhodiščno raven. Po izboljšanju ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom kot prej in določajte vrednosti kreatin-kinaze enkrat na mesec. • Redno pregledujte delovanje ledvic (vrednost kreatinina v serumu) in skrbite, da je bolnik primerno hidriran. • Če se simptomi ponovijo, ponovno prekinite zdravljenje do izboljšanja na izhodiščno raven. Nato začnite zdravljenje s sonidegibom z odmerjanjem 200 mg vsak drugi dan in bolnika spremljate po enakih priporočilih kot prej. Če simptomi vztrajajo kljub odmerjanju vsak drugi dan, razmislite o ukinitvi zdravila.
<p>3. ali 4. stopnja brez okvare ledvic (vrednost kreatinina v serumu \leqZMN) [3. stopnja (zvišanje vrednosti kreatin-kinaze od >5-kratnika ZMN do 10-kratnika ZMN)] [4. stopnja (zvišanje vrednosti kreatin-kinaze na >10-kratnik ZMN)]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite zdravljenje in določajte vrednost kreatin-kinaze enkrat na teden do znižanja na izhodiščno vrednost. Spremljajte mišične simptome in njihove spremembe, dokler ne pride do izboljšanja na izhodiščno raven. • Redno pregledujte delovanje ledvic (vrednost kreatinina v serumu) in skrbite, da je bolnik primerno hidriran. • Če ledvična funkcija ni okvarjena, vrednost kreatin-kinaze pa se zniža na izhodiščno, razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z odmerjanjem 200 mg vsak drugi dan. Prva 2 meseca po ponovni uvedbi sonidegiba je treba vrednost kreatin-kinaze določati enkrat na teden, kasneje pa enkrat na mesec.

<p>2., 3. ali 4. stopnja s sočasno okvaro ledvic (vrednost kreatinina v serumu >ZMN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Če je ledvična funkcija okvarjena, prekinite zdravljenje, poskrbite, da bo bolnik primerno hidriran, in ovrednotite druge možne vzroke za ledvično okvaro. • Vrednost kreatin-kinaze in kreatinina v serumu določajte enkrat na teden do znižanja na izhodiščno vrednost. Spremljajte mišične simptome in njihove spremembe, dokler ne pride do izboljšanja na izhodiščno raven. • Če se vrednost kreatin-kinaze in kreatinina v serumu znižata na izhodiščno raven, razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z odmerjanjem 200 mg vsak drugi dan in pri tem prva 2 meseca določajte vrednost kreatin-kinaze enkrat na teden, kasneje pa enkrat na mesec. V nasprotnem primeru zdravilo dokončno ukinite.
--	---

* Zgoraj navedena priporočila za spreminjanje odmerjanja temeljijo na dokumentu Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke (CTCAE-*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.03, ki ga je oblikoval Ameriški inštitut za raka (National Cancer Institute, USA). Klasifikacija CTCAE je standardizirana klasifikacija neželenih učinkov, s pomočjo katerih ocenjujemo zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka.
ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti

Druge spremembe odmerjanja

Pri obvladovanju hudih ali neznosnih neželenih učinkov je včasih treba odmerjanje zdravila začasno prekiniti (in ga nato ponovno uvesti z enakim ali znižanim odmerkom) ali pa ga je treba dokončno ukiniti.

Kadar je treba odmerjanje zdravila začasno prekiniti, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravila Odomzo v enakem odmerku, vendar po zmanjšanju izraženosti neželenega učinka do stopnje 1 ali manj.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba odmerjanje znižati na 200 mg vsak drugi dan. Če se po prehodu na odmerjanje zdravila vsak drugi dan isti neželeni učinek ponovi oziroma ne pride do izboljšanja, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Odomzo.

Zaradi dolgega razpolovnega časa sonidegiba je celoten učinek prekinitve zdravljenja ali znižanja odmerka sonidegiba pri posameznih neželenih reakcijah večinoma mogoče pričakovati šele po nekaj tednih (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

V kliničnih študijah so z zdravljenjem z zdravilom Odomzo nadaljevali do napredovanja bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Glede na individualno prenašanje zdravila so bolnikom dovolili prekinitvev zdravljenja za največ 3 tedne.

Pri bolnikih je treba redno ocenjevati koristi nadaljnjega zdravljenja, saj je optimalno trajanje zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku drugačno.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Za proučevanje uporabe sonidegiba niso izvedli posebne farmakokinetične študije pri bolnikih z okvaro ledvic. Po podatkih, ki so na voljo, je izločanje sonidegiba skozi ledvice zanemarljivo. Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da blaga ali zmerna okvara ledvic ne vpliva bistveno na navidezni očistek (CL/F) sonidegiba, kar pomeni, da pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). O učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih podatkov.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši ljudje (stari najmanj 65 let)

Podatki o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, ne kažejo, da bi bilo pri teh bolnikih treba odmerek zdravila prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Odomzo pri otrocih in mladostnikih z bazalnoceličnim karcinomom, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Odomzo je namenjeno peroralni uporabi. Kapsule je treba pogoltniti cele, ne sme se jih zgristi ali zdrobiti. Kapsul se ne sme odpirati zaradi tveganja za teratogeno delovanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Odomzo je treba vzeti najmanj dve uri po obroku in najmanj eno uro pred naslednjim obrokom, s čimer je mogoče preprečiti povečano tveganje za neželene reakcije, do katerih bi lahko prišlo zaradi večje izpostavljenosti sonidegibu pri jemanju skupaj z obrokom (glejte poglavje 5.2). Če v času zdravljenja pride do bruhanja, bolnik ne sme vzeti nadomestnega odmerka, ampak mora počakati na naslednji odmerek po razporedu.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj ga vzame čimprej po tem, ko to opazi, razen če je od časa, ko bi moral vzeti odmerek, minilo že več kot 6 ur. V tem primeru naj bolnik počaka in vzame samo naslednji odmerek po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Ženske v rodni dobi, ki niso vključene v Program preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z mišicami povezane neželene reakcije

V ključni študiji faze II so opažali mišične spazme, mialgijo, miopatijo in primere zvišanja vrednosti kreatin-kinaze. Pri večini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg na dan in pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti kreatin-kinaze 2. ali višje stopnje, je do mišičnih simptomov prišlo že pred zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze. Pri večini bolnikov so mišični simptomi in zvišanje vrednosti kreatin-kinaze izzveneli ob ustreznem ukrepanju.

Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Odomzo, je treba obvestiti o tveganju za pojav z mišicami povezanih neželenih reakcij, ki lahko vključujejo tudi rabdomiolizo. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj sporočijo, če bi v času zdravljenja z zdravilom Odomzo opazili kakršnekoli nepojasnjene bolečine v mišicah oziroma občutljivost ali oslabelost mišic ali če bi ti simptomi vztrajali po prekinitvi zdravljenja.

Vrednost kreatin-kinaze je treba določiti pred začetkom zdravljenja, nato pa v skladu s kliničnimi indikacijami, na primer takrat, ko bolnik navaja z mišicami povezane simptome. V primeru klinično opaznega zvišanja vrednosti kreatin-kinaze je treba oceniti ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2).

Upoštevati je treba priporočila za znižanje ali prekinitvev odmerjanja (glejte poglavje 4.2). V primeru zvišanja

kreatin-kinaze višje stopnje je treba razmisliti o uvedbi ukrepov podpornega zdravljenja v skladu z lokalnimi standardi zdravstvene prakse in smernicami zdravljenja, kar vključuje tudi skrb za ustrezno hidriranost bolnika.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojavljanja z mišicami povezanih simptomov, če jemljejo zdravilo Odomzo v kombinaciji z določenimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje za toksično delovanje na mišice (na primer z zaviralci CYP3A4, klorokinom, hidrosiklorokinom, derivati fibrične kisline, penicilaminom, zidovudinom, niacinom ali zaviralci reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5).

Posebej skrbno je treba spremljati bolnike z živčno-mišičnimi boleznimi (kot so vnetne miopatije, mišična distrofija, amiotrofična lateralna skleroza, spinalna mišična atrofija) zaradi povečanega tveganja za toksično delovanje na mišice.

Smrt zarodka oziroma ploda ali hude prirojene napake

Če zdravilo Odomzo uporablja nosečnica, lahko povzroči smrt zarodka oziroma ploda ali hude prirojene napake. V študijah na živalih se je pokazalo, da je sonidegib zaradi svojega mehanizma delovanja teratogen in fetotoksičen. Ženske, ki jemljejo zdravilo Odomzo, ne smejo biti noseče oziroma ne smejo zanositi v času zdravljenja in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja.

Kriteriji, ki opredeljujejo žensko v rodni dobi

V Programu preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo je ženska v rodni dobi opredeljena kot spolno zrela ženska, ki:

- je imela menstruacijo kadarkoli v zadnjih zaporednih 12 mesecih,
- ji niso odstranili maternice ali obeh jajčnikov in nima medicinsko potrjene prezgodnje trajne odpovedi jajčnikov,
- nima genotipa XY, Turnerjevega sindroma ali agenezije maternice,
- je izgubila menstruacijo po zdravljenju raka, kar lahko vključuje zdravljenje z zdravilom Odomzo.

Svetovanje

Za ženske v rodni dobi

Za ženske v rodni dobi, ki se ne vključijo v Program preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo, je uporaba zdravila Odomzo kontraindicirana. Ženska v rodni dobi se mora zavedati, da:

- uporaba zdravila Odomzo pomeni tveganje za teratogeno delovanje na nerojenega otroka,
- ne sme jemati zdravila Odomzo, če je noseča ali načrtuje nosečnost,
- mora imeti negativen izvid nosečnostnega testa, ki ji ga izvede zdravstveni delavec v roku 7 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Odomzo,
- mora imeti negativen izvid pri vsakem nosečnostnem testu, ki ga mora v času zdravljenja opravljati enkrat na mesec, tudi če je izgubila menstruacijo,
- ne sme zanositi v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 20 mesecev po zadnjem odmerku,
- mora biti sposobna uporabljati učinkovite kontracepcijske metode,
- mora v času zdravljenja z zdravilom Odomzo uporabljati 2 priporočeni kontracepcijski metodi (glejte spodaj poglavje "Kontracepcija" in poglavje 4.6), razen če se vnaprej v celoti odpove spolnim odnosom v tem času (pristane na spolno abstinenco),
- mora svojega zdravnika obvestiti, če v času zdravljenja in v 20 mesecih po zadnjem odmerku pride do česar koli od naslednjega:
 - če zanosi ali iz kakršnegakoli razloga domneva, da je noseča,
 - če ji izostane pričakovana menstruacija,
 - če preneha uporabljati kontracepcijo, razen če se vnaprej odpove spolnim odnosom,
 - če mora zamenjati kontracepcijo,
- ne sme dobiti v času jemanja zdravila Odomzo in še 20 mesecev po zadnjem odmerku.

Za moške

Sonidegib lahko prehaja v spermo. Da ne bi povzročil izpostavljenosti ploda zdravilu med nosečnostjo, se

mora moški bolnik zavedati, da:

- zdravilo Odomzo lahko teratogeno deluje na nerojenega otroka, če ima bolnik, ki zdravilo uporablja, nezaščiten spolni odnos z nosečo žensko,
- mora vedno uporabljati priporočene kontracepcijske metode (glejte spodaj poglavje "Kontracepcija" in poglavje 4.6),
- mora svojega zdravnika obvestiti, če njegova partnerka zanosi v času, ko bolnik jemlje zdravilo Odomzo, ali v obdobju 6 mesecev po tem, ko je vzel zadnji odmerek.

Za zdravstvene delavce

Zdravstveni delavci morajo bolnike ustrezno poučiti, tako da ti razumejo in sprejmejo pogoje Programa preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati dve od priporočenih metod kontracepcije, in sicer eno od zelo učinkovitih metod in eno od pregradnih metod kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Moški

Moški bolnik mora v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja pri spolnih odnosih z žensko vsakokrat uporabiti kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če je moški vazektomiran (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

Nosečnostni testi

Pri ženskah v rodni dobi je treba ugotoviti status nosečnosti najprej v roku 7 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Odomzo, nato pa enkrat na mesec v času zdravljenja, in sicer mora teste nosečnosti izvajati zdravstveni delavec. Izbrati je treba lokalno dostopen nosečnosti test z občutljivostjo vsaj 25 mi.e./ml. Če je bolnica noseča, ne sme začeti z zdravljenjem. Če bolnica zanosi v času zdravljenja, mora uporabo zdravila Odomzo takoj prekiniti (glejte poglavje 5.3). Bolnice, ki med zdravljenjem z zdravilom Odomzo izgubijo menstruacijo, morajo še naprej enkrat mesečno opravljati teste nosečnosti, dokler jemljejo zdravilo.

Omejitve predpisovanja in izdajanja zdravila ženskam v rodni dobi

Prvo pakiranje zdravila Odomzo je treba bolnici predpisati in izdati v roku 7 dni po ugotovljenem negativnem izidu nosečnostnega testa. Posamezen recept za zdravilo Odomzo mora biti omejen na 30 dni zdravljenja, za nadaljnje zdravljenje pa je potreben nov recept.

Izobraževalno gradivo

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravstvenim delavcem in bolnikom priskrbeti izobraževalno gradivo, ki jim bo v pomoč pri preprečevanju izpostavljanja zarodka in ploda zdravilu Odomzo (v okviru Programa preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo) in v katerem so poudarjena možna tveganja, ki so lahko povezana z uporabo zdravila.

Darovanje krvi

Bolnikom je treba naročiti, naj ne darujejo krvi v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še najmanj 20 mesecev po zaključku zdravljenja.

Darovanje sperme

Moški bolniki ne smejo darovati sperme v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Prezgodnja fuzija epifiz

Pri pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni zaviralcem signalne poti Hedgehog (Hh), lahko pride do prezgodnje fuzije epifiz. V nekaterih primerih je fuzija napredovala po ukinitvi zdravil (glejte poglavje 4.8).

Interakcije

Sočasnemu zdravljenju z močnimi induktorji CYP (na primer z rifampicinom, karbamazepinom ali fenitoinom) se je treba izogibati, saj ni mogoče izključiti možnosti, da bi to znižalo koncentracijo sonidegiba v plazmi in zmanjšalo njegovo učinkovitost (glejte tudi poglavje 4.5).

Ploščatocelični karcinom kože

Bolniki z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom imajo povečano tveganje za razvoj ploščatoceličnega karcinoma kože. Pri bolnikih z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, ki so prejeli zdravilo Odomzo, so poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma kože. Povezave razvoja ploščatoceličnega karcinoma kože z zdravljenjem z zdravilom Odomzo niso dokazali. Iz navedenih razlogov je treba v času zdravljenja z zdravilom Odomzo rutinsko spremljati vse bolnike, primere ploščatoceličnega karcinoma kože pa zdraviti v skladu z običajno prakso.

Druga opozorila

Bolnikom je treba naročiti, naj tega zdravila nikoli ne dajejo komu drugemu. Neuporabljene kapsule, ki ostanejo po koncu zdravljenja, morajo bolniki takoj zavreči v skladu z lokalnimi predpisi (na primer tako, da jih vrnejo farmacevtu ali zdravniku).

Pomožne snovi

Kapsule zdravila Odomzo vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno zmanjšano aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sonidegib se primarno presnavlja s CYP3A4, zato sočasno odmerjanje močnih zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 lahko bistveno zviša oziroma zniža koncentracijo sonidegiba.

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo sonidegiba v plazmi

Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 800 mg sonidegiba skupaj s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, osebe pa so ga prejemale 14 dni 200 mg dvakrat na dan, povzročilo 2,25-kratno povečanje AUC in 1,49-kratno zvišanje C_{max} sonidegiba v primerjavi z vrednostmi pri odmerjanju samo sonidegiba. Po simulacijskih podatkih dolgotrajnejša sočasna uporaba (npr. več kot 14 dni) močnih zaviralcev oziroma induktorjev CYP3A4 povzroči še obsežnejše spremembe izpostavljenosti sonidegibu. Če je treba sočasno uporabljati močan zaviralec CYP3A, je treba odmerjanje sonidegiba znižati na 200 mg vsak drugi dan. Med močne zaviralce CYP3A med drugim sodijo ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol in nefazodon. Pri sočasni uporabi sonidegiba in katerega od navedenih zdravil je treba bolnika skrbno spremljati glede pojavljanja neželenih reakcij.

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo sonidegiba v plazmi

Pri zdravih osebah je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka 800 mg sonidegiba skupaj z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, osebe pa so ga prejemale 14 dni 600 mg enkrat na dan, povzročilo zmanjšanje AUC sonidegiba za 72 % in znižanje C_{max} sonidegiba za 54 % v primerjavi z vrednostmi pri odmerjanju samo sonidegiba. Sočasno odmerjanje sonidegiba z močnimi induktorji CYP3A zniža koncentracijo sonidegiba v plazmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A, med katere med drugim sodijo karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*). Če mora bolnik sočasno uporabljati močan induktor CYP3A4 in sonidegib, je treba razmisliti o zvišanju odmerka sonidegiba do dnevnega odmerka 400-800 mg. S tem odmerkom sonidegiba je pri do

14-dnevni sočasni uporabi induktorja po farmakokinetičnih podatkih predvidoma mogoče uravnati AUC v okvir vrednosti, ki jih sicer opažajo pri uporabi brez sočasnega odmerjanja induktorjev. Dolgotrajnejše sočasno zdravljenje z induktorjem ni priporočeno, saj bi zmanjšalo izpostavljenost sonidegibu, to pa bi zmanjšalo njegovo učinkovitost. V primeru prekinitve jemanja močnega induktorja je treba odmerek sonidegiba spet znižati na raven pred uvedbo močnega induktorja.

Rezultati klinične študije so pokazali, da se je pri zdravih osebah pri sočasni uporabi enkratnega odmerka 200 mg zdravila Odomzo skupaj z esomeprazolom (zaviralcem protonske črpalke) v odmerku 40 mg na dan 6 dni spremenila izpostavljenost sonidegibu (prišlo je do zmanjšanja AUC za 32 % in do znižanja C_{max} za 38 %). Navedena interakcija predvidoma ni klinično pomembna.

Učinki sonidegiba na druga zdravila

Sonidegib je *in vitro* kompetitivni zaviralec CYP2B6 oziroma CYP2C9, vendar rezultati študije medsebojnega delovanja posameznih zdravil pri bolnikih z rakom kažejo, da ni prišlo do sprememb sistemske izpostavljenosti bupropionu (ki je substrat CYP2B6) oziroma varfarinu (ki je substrat CYP2C9), če so ju odmerjali sočasno s sonidegibom. Sonidegib je tudi zaviralec proteina rezistence pri raku dojke (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) s srednjo inhibitorno koncentracijo (IC_{50}) približno 1,5 $\mu\text{mol/l}$. Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo substrate prenašalcev BCRP, je treba skrbno spremljati morebitno pojavljanje neželenih učinkov. Uporabi snovi, ki imajo ozko terapevtsko okno in so substrati prenašalca BCRP (kot so metotreksat, mitoksantron, irinotekan in topotekan), se je treba izogibati.

Zdravila, ki lahko povečajo razvoj z mišicami povezanih neželenih reakcij

Zaradi prekrivajočega se toksičnega delovanja posameznih zdravil lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Odomzo in sočasno uporabljajo zdravila, za katera je znano, da povečujejo tveganje za toksično delovanje na mišice, pride do povečanega tveganja za razvoj z mišicami povezanih neželenih reakcij. Bolnike je treba skrbno spremljati in v primeru razvoja mišičnih simptomov razmisliti o prilagajanju odmerka.

V ključni študiji faze II je 12 (15,2 %) bolnikov, ki so jemali zdravilo Odomzo 200 mg, sočasno jemalo še katerega od zaviralcev reduktaze HMG-CoA (9 jih je jemalo pravastatin, 3 pa so jemali katerega od drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, kar vključuje rosuvastatin in simvastatin). Med temi bolniki jih je 7 (58,3 %) imelo mišične simptome največ 1. stopnje, medtem ko je 43 (64,1 %) bolnikov, ki niso jemali zaviralcev reduktaze HMG-CoA, navajalo simptome največ 3. stopnje. Med bolniki, ki so jemali zaviralce reduktaze HMG-CoA, ni pri nobenem prišlo do zvišanja vrednosti kreatin-kinaze do 3. oziroma 4. stopnje za razliko od 6 (9,0 %) bolnikov, ki niso jemali zaviralcev reduktaze HMG-CoA.

Medsebojno delovanje s hrano

V prisotnosti hrane se biološka uporabnost sonidegiba poveča (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Odomzo je treba jemati najmanj dve uri po obroku in najmanj eno uro pred naslednjim obrokom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za smrt zarodka oziroma ploda ali hude prirojene napake, ki jih lahko povzroči sonidegib, ženske, ki jemljejo zdravilo Odomzo, ne smejo biti noseče oziroma ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Za ženske v rodni dobi, ki niso vključene v Program preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo, je uporaba zdravila Odomzo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

V primeru nosečnosti ali izostanka menstruacije

Če ženska zanosi, ji izostane menstruacija ali iz kateregakoli razloga meni, da bi bila lahko noseča, mora takoj obvestiti lečečega zdravnika.

Daljšo odsotnost menstruacije v času zdravljenja z zdravilom Odomzo je treba obravnavati kot znak nosečnosti, dokler ni s preiskavo dokazano drugače.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo biti sposobne uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. V času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja morajo uporabljati dve priporočeni metodi kontracepcije, in sicer eno od zelo učinkovitih metod in eno od pregradnih metod kontracepcije. Tudi tiste ženske v rodni dobi, ki imajo neredne menstruacije ali izgubijo menstruacijo, se morajo držati vseh priporočil glede učinkovite kontracepcije.

Moški

Ni znano, ali je sonidegib prisoten v spermi. Moški ne smejo zaploditi otroka ali darovati sperme v času, ko jemljejo zdravilo Odomzo in še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja. Da ne bi prišlo do izpostavljenosti ploda v času nosečnosti, morajo moški bolniki v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja pri spolnih odnosih z žensko vsakokrat uporabiti kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če so vazektomirani.

Priporočene oblike zelo učinkovitih metod kontracepcije

- sterilizacija z ligacijo jajcevodov
- vazektomija
- maternični vložek (IUD)

Priporočene pregradne metode

- kakršenkoli kondom za moške (s spermicidom, če je mogoče)
- diafragma (s spermicidom, če je mogoče)

Nosečnost

Podatkov o uporabi sonidegiba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale teratogeno in fetotoksično delovanje (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Odomzo je med nosečnostjo kontraindicirano.

Dojenje

Ni znano, ali se sonidegib izloča v materino mleko. Ker bi pri dojenih novorojencih/otrocih zaradi sonidegiba lahko prišlo do resnih neželenih učinkov, kot so resne razvojne nepravilnosti, ženske ne smejo dojeti v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Podatki študij na podganah in psih kažejo, da bi zdravljenje z zdravilom Odomzo lahko ireverzibilno zmanjšalo plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Poleg tega so v kliničnih študijah pri ženskah v rodni dobi opazali amenorejo (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Odomzo se je treba z ženskami v rodni dobi pogovoriti o strategijah za ohranjanje plodne sposobnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Odomzo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

V ključni študiji faze II so ocenjevali varnost zdravila Odomzo pri skupaj 229 odraslih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom. Bolniki so prejeli zdravilo Odomzo v

odmerku 200 mg na dan (n=79) ali v odmerku 800 mg na dan (n=150). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Odomzo v priporočenem odmerku 200 mg, je bila mediana trajanja zdravljenja 11,0 meseca (od 1,3 do 41,3 meseca). Med bolniki, ki so jemali zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg, je v času zdravljenja oziroma v obdobju 30 dni po zadnjem odmerku prišlo do enega primera smrti tako med bolniki z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom kot med tistimi z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom.

Najbolj pogosti neželeni učinki zdravila, do katerih je prišlo pri najmanj 10 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg, so bili mišični spazmi, alopecija, motnje okušanja, utrujenost, navzea, mišičnoskeletna bolečina, diareja, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit, mialgija, bolečine v trebuhu, glavobol, bolečine, bruhanje in srbenje.

Najbolj pogosti neželeni učinki 3. oziroma 4. stopnje, do katerih je prišlo pri najmanj 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg, so bili utrujenost, zmanjšanje telesne mase in mišični spazmi.

Med neželenimi učinki, o katerih so poročali (preglednica 2), je bila pogostnost večja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 800 mg, kot pri tistih, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg, razen pri mišičnoskeletnih bolečinah, diareji, bolečinah v trebuhu, glavobolu in srbenju. Tako je bilo tudi s pogostnostjo neželenih učinkov 3. oziroma 4. stopnje, razen pri utrujenosti.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki pri uporabi priporočenega odmerka iz ključne študije faze II (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA različica 18. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Neželeni učinki, ki so jih opažali v ključni študiji faze II

Primarni organski sistem prednostni izraz	Pogostnost vseh stopenj skupaj 200 mg
Presnovne in prehranske motnje	
zmanjšan apetit	zelo pogosti
dehidracija	pogosti
Bolezni živčevja	
motnje okušanja	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti
Bolezni prebavil	
navzea	zelo pogosti
diareja	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	zelo pogosti
bruhanje	zelo pogosti
dispepsija	pogosti
obstipacija	pogosti
gastro-ezofagealna refluksna bolezen	pogosti
Bolezni kože in podkožja	
alopecija	zelo pogosti
srbenje	zelo pogosti
izpuščaj	pogosti
nenormalna rast dlak	pogosti

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
mišični spazmi	zelo pogosti
mišičnoskeletne bolečine	zelo pogosti
mialgija	zelo pogosti
miopatija [utrujenost in šibkost mišic]	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
amenoreja*	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
utrujenost	zelo pogosti
bolečine	zelo pogosti
Preiskave	
zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti
* Med 79 bolniki, ki so prejeli zdravilo Odomzo 200 mg, je bilo 5 žensk v rodni dobi. Med temi ženskami so amenorejo opazili pri 1 bolnici (20 %).	

Klinično pomembni patološki laboratorijski izvidi

Med patološkimi laboratorijskimi izvidi 3. oziroma 4. stopnje s pogostostjo najmanj 5 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg, so najbolj pogosto poročali o zvišani vrednosti lipaze in zvišani vrednosti kreatin-kinaze v krvi (preglednica 3).

Preglednica 3 Patološki laboratorijski izvidi*

Laboratorijska preiskava	Pogostnost vseh stopenj skupaj 200 mg
Hematološki parametri	
znižana vrednost hemoglobina	zelo pogosti
znižano število limfocitov	zelo pogosti
Biokemijski parametri	
zvišana vrednost kreatinina v serumu	zelo pogosti
zvišana vrednost kreatin-kinaze	zelo pogosti
zvišana vrednost glukoze v krvi	zelo pogosti
zvišana vrednost lipaze	zelo pogosti
zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (ALT)	zelo pogosti
zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)	zelo pogosti
zvišana vrednost amilaze	zelo pogosti
* glede na najslabšo laboratorijsko vrednost po zdravljenju ne glede na izhodiščno vrednost; ocenjevanje izraženosti po kriterijih CTCAE različica 4.03	

Opis izbranih neželenih učinkov

Z mišicami povezane neželene reakcije, vključno z zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze

Toksično delovanje na mišice je klinično najbolj pomemben neželeni učinek, o katerem so poročali pri bolnikih, ki so prejeli sonidegib, pri čemer gre verjetno za učinke, ki so specifični za skupino zaviralcev signalne kaskade Hedgehog (Hh). V ključni študiji faze II so bili mišični spazmi najbolj pogosta z mišicami povezana neželena reakcija, navajalo pa jo je manj bolnikov iz skupine, v kateri so jemali odmerek 200 mg zdravila Odomzo, (54%) kot iz skupine z odmerkom 800 mg zdravila Odomzo (69%).

O zvišanju vrednosti kreatin-kinaze 3. oziroma 4. stopnje so poročali pri 8 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg. Pri večini bolnikov, pri katerih je prišlo do zvišanja vrednosti kreatin-kinaze 2. ali višje stopnje, je do mišičnih simptomov prišlo že pred zvišanjem vrednosti kreatin-kinaze. Pri teh bolnikih je do zvišanja laboratorijske vrednosti kreatin-kinaze 2. ali višje stopnje prišlo po mediano 12,9 tednih (od 2 do 39 tednih) od začetka zdravljenja z zdravilom Odomzo, do umiritve teh simptomov (do normalizacije ali do 1. stopnje izraženosti) pa je prišlo po mediano 12 dneh (95-odstotni IZ: od 8 do 14 dni).

Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 200 mg, je pri enem bolniku prišlo do mišičnih simptomov in zvišanja vrednosti kreatin-kinaze nad 10-kratnik ZMN, pri čemer je bolnik potreboval intravensko nadomeščanje tekočin, medtem ko je med bolniki, ki so prejeli zdravilo Odomzo v odmerku 800 mg, do tega prišlo pri 6 bolnikih.

V ključni študiji faze II ni bilo nobenega potrjenega primera rhabdomiolize (kar je bilo opredeljeno z vrednostjo kreatin-kinaze, ki presega 10-kratnik vrednosti pred zdravljenjem oziroma izhodiščne vrednosti ali pa presega 10-kratnik ZMN, če izhodiščna vrednost ni znana, in z 1,5-kratnim zvišanjem vrednosti kreatinina v serumu v primerjavi z vrednostjo pred zdravljenjem oziroma z izhodiščno vrednostjo). Za razliko od te študije pa so v študiji, ki ni bila ključna, poročali o enem potrjenem primeru pri bolniku, ki je prejel zdravilo Odomzo v odmerku 800 mg.

Amenoreja

V ključni študiji faze II je v času zdravljenja z zdravilom Odomzo v odmerku 200 mg oziroma 800 mg enkrat na dan do amenoreje prišlo pri 2 (14,3 %) od 14 žensk, ki so bile bodisi sposobne zanositve ali pa so bile v rodni dobi in sterilizirane z ligacijo jajcevodov.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti uporabe pri pediatrični populaciji temelji na podatkih pri 16 odraslih in 60 pediatričnih bolnikih iz študije CLDE225X2104 ter 16 odraslih in 2 pediatričnih bolnikih iz študije CLDE225C2301. Povprečen čas izpostavljenosti sonidegibu med študijo X2104 je pri odraslih bolnikih znašal 97 dni (od 34 do 511 dni), pri pediatričnih bolnikih pa 55 dni (od 2 do 289 dni). Povprečen čas izpostavljenosti sonidegibu med študijo C2301 je pri odraslih bolnikih znašal 2,8 meseca (od 0,4 do 33,2 meseca), pri pediatričnih bolnikih pa 3,5 meseca (od 1,3 do 5,7 meseca).

Toksičnost sonidegiba, ugotovljena v študijah C2301 in X2104, je bila pri odraslih v skladu s predhodno znano toksičnostjo, povezano z zdravljenjem, ugotovljeno pri odraslih bolnikih z bazalnoceličnim karcinomom. Rezultati s sonidegibom povezane toksičnosti, ugotovljene pri pediatričnih bolnikih, so bili podobni rezultatom pri odraslih, z izjemo zmanjšane pojavnosti toksičnosti mišic (npr. povišanje kreatin-kinaze (CK) je v študiji X2104 pri pediatričnih bolnikih znašalo 16,7 % v primerjavi s 50 % pri odraslih) in ugotovljenih učinkov na postnatalni razvoj, zlasti pri daljši izpostavljenosti (ugotovljenih primerov motenj epifizne plošče prstnih členkov, subhondralne kondenzacije kolena v predelu rastne plošče, fizalnih motenj distalnega dela stegenice, hondropatije in okrušenih zob).

Prezgodnja fuzija epifiz

Pri pediatričnih bolnikih, ki so bili med kliničnimi študijami zdravljeni s sonidegibom, so poročali o treh primerih (en primer poškodbe hrustanca, en primer epifizne motnje in en primer epifiznega zloma) motenj plošče epifizne rasti, vendar vzročne povezave s sonidegibom ni mogoče dokončno ugotoviti. Pri pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni zaviralcem signalne poti Hh (Hedgehog), so poročali o prezgodnji fuziji epifize. Zdravila Odomzo se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista dokazani.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah s stopnjevanjem odmerka so zdravilo Odomzo odmerjali peroralno v odmerkih do največ 3.000 mg enkrat na dan. Pri vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno opazovati glede pojavljanja neželenih dogodkov in uvesti ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XJ02

Mehanizem delovanja

Sonidegib je peroralno biološko uporaben zaviralec signalne poti Hh. Veže se na protein Smoothened (Smo), ki je receptorju podobna molekula, združena z G-proteinom, njena naloga pa je pozitivna regulacija signalne poti Hh, kar vodi v aktivacijo in sproščanje transkripcijskih dejavnikov z gliomi povezanega onkogenega (angl. *glioma-associated oncogene*, GLI), to pa inducira transkripcijo ciljnih genov signalne poti Hh, ki so vpleteni v proliferacijo, diferenciacijo in preživetje. Nenormalno signaliziranje Hh povezujejo s patogenezo več vrst raka, med katerimi je tudi bazalnocelični karcinom. Vezava sonidegiba na protein Smo zavira signaliziranje Hh in tako blokira prenos signala.

Farmakodinamični učinki

Analiza povezave med koncentracijo sonidegiba v plazmi in trajanjem intervala QTc je pokazala, da je bila zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za podaljšanje intervala QTc manj kot 5 milisekund pri najvišji koncentraciji (C_{max}) v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju 800 mg enkrat na dan, ki povzroča 2,3-krat večjo izpostavljenost zdravilu v plazmi kot pri jemanju odmerka 200 mg. Na podlagi teh podatkov torej ni pričakovati, da bi terapevtski odmerki zdravila Odomzo lahko povzročali klinično pomembno podaljšanje intervala QTc. Tudi koncentracije sonidegiba v plazmi, ki so presegle koncentracijo pri terapevtskih odmerkih, niso povzročale življenjsko nevarnih aritmij oziroma aritmije *torsades de pointes*.

V okviru odmerjanja od 200 mg do 800 mg tumorski odziv ni bil odvisen od višine odmerka zdravila Odomzo oziroma od dosežene koncentracije v plazmi.

Klinična učinkovitost in varnost

Študijo faze II, ki je bila randomizirana, dvojno slepa študija z dvema višinama odmerka zdravila Odomzo (200 mg oziroma 800 mg enkrat na dan), so izvajali pri 230 bolnikih, ki so imeli bodisi lokalno napredovali bazalnocelični karcinom (n=194) ali metastatski bazalnocelični karcinom (n=36). Izmed 230 bolnikov jih je 16 imelo diagnozo Gorlinovega sindroma (15 z lokalno napredovalim in 1 z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom). Odrasle bolnike (stare najmanj 18 let), ki so imeli lokalno napredovali ali metastatski bazalnocelični karcinom in niso bili primerni za zdravljenje z obsevanjem ali kirurškim posegom oziroma za lokalno zdravljenje, so randomizirali tako, da so prejeli zdravilo Odomzo bodisi v odmerku 200 mg ali v odmerku 800 mg enkrat na dan do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivega toksičnega delovanja.

Primarni cilj opazovanja učinkovitosti zdravila v študiji je bila objektivna stopnja učinkovitosti, ki so jo pri bolnikih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom ocenjevali centralni pregledovalci po modificiranih kriterijih za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (mRECIST-modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), pri bolnikih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom pa po različici RECIST 1.1. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili trajanje odziva, čas do tumorskega odziva in preživetje brez napredovanja bolezni po kriterijih mRECIST pri bolnikih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom in po kriterijih RECIST 1.1 pri bolnikih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom, kar so določali centralni pregledovalci.

Za bolnike z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je sestavljena ocena celotnega odziva po oceni neodvisne ocenjevalne komisije (angl. *Independent Review Committee (IRC) Composite Overall Response*) predstavljala skupno oceno na podlagi centralno ovrednotenih magnetnoresonančnih (MR) posnetkov, digitalnih kliničnih fotografij in histopatoloških izvidov po kriterijih mRECIST. Pri lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom so izvedli več "punch" biopsij, kadar bi oceno odziva na leziji lahko motila prisotnost ulceracije, ciste in/ali brazgotinjenja ali fibroze na leziji. Tumorski odziv na MR

posnetkih so ocenjevali po kriterijih RECIST 1.1. Odziv na digitalnih kliničnih fotografijah so ocenjevali po prilagojenih kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije [delni odziv (*partial response*, PR): ≥ 50 -odstotno zmanjšanje vsote produktov dveh pravokotnih premerov posameznih lezij; popoln odziv (*complete response*, CR): izginotje vseh lezij; napredovanje bolezni: ≥ 25 -odstotno povečanje vsote produktov dveh pravokotnih premerov posameznih lezij]. Pri sestavljeni oceni celotnega odziva so morale vse preiskovalne metode potrditi odsotnost tumorja.

Izmed 230 randomiziranih bolnikov so 79 bolnikom dodelili zdravljenje z zdravilom Odomzo v odmerku 200 mg. Med temi 79 bolniki jih je 66 (83,5 %) imelo lokalno napredovali bazalnocelični karcinom (od tega 37 [46,8 %] z agresivnim histološkim tipom in 29 [36,7 %] z neagresivnim histološkim tipom), 13 (16,5 %) pa jih je imelo metastatski bazalnocelični karcinom. Mediana starosti vseh bolnikov, ki so prejeli zdravljenje Odomzo v odmerku 200 mg, je bila 67 let (59,5 % jih je bilo starih več kot 65 let), 60,8 % med njimi jih je bilo moškega spola in 89,9 % je bilo belcev.

Pri večini bolnikov (74 % tistih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom in 92 % tistih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom) so karcinom zdravili že prej, kar vključuje kirurški poseg (73 % tistih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom in 85 % tistih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom), obsevanje (18 % tistih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom in 54 % tistih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom) in zdravljenje s citostatiki (23 % tistih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom in 23 % tistih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom).

V preglednici 4 so navedeni najbolj pomembni rezultati glede učinkovitosti po oceni centralnih pregledovalcev in po oceni lokalnih raziskovalcev.

Preglednica 4 Pregled učinkovitosti po oceni centralnih pregledovalcev in po oceni lokalnih raziskovalcev (po podatkih FAS^a)

	Odomzo 200 mg	
	centralni pregledovalci lokalno napredovali bazalnocelični karcinom N=66	lokalni raziskovalec lokalno napredovali bazalnocelični karcinom N=66
Stopnja objektivnega odziva, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95-odstotni IZ	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
najboljši dosežen odziv, n (%)		
popolni odziv	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
delni odziv	34 (51,5)	41 (62,1)
stabilizacija bolezni	23 (34,8)	13 (19,7)
napredovanje bolezni	1 (1,5)	1 (1,5)
ni znano	5 (7,6)	5 (7,6)
Čas do tumorskega odziva (mesece)		
mediana	4,0	2,5
95-odstotni IZ	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Trajanje odziva		
število dogodkov*	11	22
število cenzuriranih	26	25
mediana (mesece)	26,1	15,7
95-odstotni IZ	(NE)	(12,0, 20,2)
verjetnost za obdobje brez dogodkov (<i>event-free probability</i>) (%), (95-odstotni IZ)		
za 6 mesecev	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
za 9 mesecev	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
za 12 mesecev	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
število dogodkov*	16	28
število cenzuriranih	50	38
mediana (mesece)	22,1	19,4
95-odstotni IZ	(NE)	(16,6, 23,6)

verjetnost za obdobje brez napredovanja bolezni
(*progression-free survival probability*) (%), (95-
odstotni IZ)

za 6 mesecev	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
za 12 mesecev	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Skupina bolnikov za celotno analizo vključuje vse randomizirane bolnike (populacijo z namenom zdravljenja, angl. *intent-to-treat*).

^b Če bi za opredelitev popolnega odziva zadoščal samo negativen histološki izvid pri tistih bolnikih, ki so imeli pri drugih preiskavah (pri slikanju z magnetno resonanco ali na fotografiji) ocenjen najmanj delni odziv, bi bila stopnja popolnega odziva 21,2 %.

* Izraz dogodek se nanaša na napredovanje bolezni ali smrt iz kateregakoli vzroka.

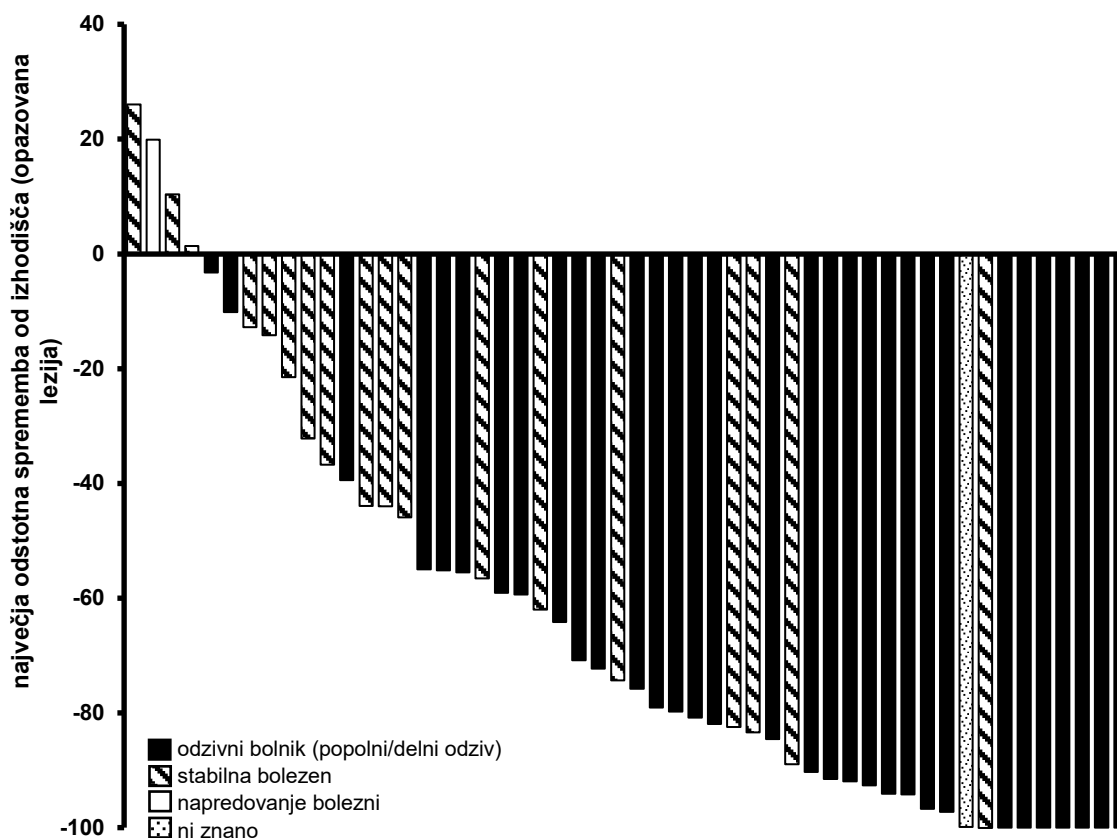
FAS: skupina bolnikov za celotno analizo (angl. *full analysis set*)

IZ: interval zaupanja

NE: vrednosti ni mogoče oceniti (angl. *not estimable*)

Na sliki 1 je prikazana največja sprememba velikosti opazovane lezije za vsakega od bolnikov z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom pri uporabi odmerka 200 mg po oceni centralnih pregledovalcev.

Slika 1 Največja sprememba opazovane lezije od izhodišča za vsakega od bolnikov z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom po oceni centralnih pregledovalcev po podatkih skupine bolnikov za celotno analizo



Izide po navedbah bolnikov so vrednotili kot raziskovalni cilj opazovanja s pomočjo vprašalnika European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) in z njim povezanega specifičnega modula za raka glave in vratu (H&N35).

Pri večini bolnikov je prišlo do ohranjanja stanja oziroma do izboljšanja z boleznijo povezanih simptomov, funkcioniranja in zdravstvenega stanja. Čas do poslabšanja ocene na lestvicah izidov po navedbah bolnikov v vnaprej opredeljenem obsegu (ki je poslabšanje ocene za več kot 10 točk brez kasnejšega izboljšanja) se je v bistvu ujemal z ocenjenim časom preživetja brez napredovanja bolezni.

V ključni študiji je 29,1 % bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi neželenih reakcij, ki so bili večinoma blago

ali zmerno izraženi (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Odomzo za vse podskupine pediatrične populacije z bazalnoceličnim karcinomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost in varnost sonidegiba so preučevali v dveh kliničnih študijah, ki sta skupaj vključevali 62 pediatričnih bolnikov. Študija CLDE225X2104 je bila študija faze I/II sonidegiba pri pediatričnih bolnikih s ponavljajočim ali trdovratnim meduloblastomom ali z drugimi tumorji, potencialno odvisnimi od signalne poti Hedgehog (Hh), in pri odraslih bolnikih s ponavljajočim ali trdovratnim meduloblastomom. Študija CLDE225C2301 je bila odprta multicentrična študija faze II z enim krakom glede učinkovitosti in varnosti oralnih odmerkov sonidegiba pri bolnikih s Hh-aktiviranim recidivnim meduloblastomom. Rezultati kažejo pomanjkanje opazne učinkovitosti kljub strategiji obogatitve, osredotočeni na Hh-aktiviran meduloblastom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih z rakom je po odmerjanju enkratnega odmerka zdravila Odomzo (od 100 mg do 3.000 mg) skupaj s hrano mediani čas do dosežene najvišje koncentracije (T_{max}) znašal od 2 do 4 ure. V okviru odmerjanja od 100 mg do 400 mg sta se vrednosti AUC in C_{max} sonidegiba povečevali sorazmerno z odmerkom, pri odmerkih nad 400 mg pa je bilo njuno povečevanje manjše od sorazmernega. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize se očistek po ponovnih odmerkih ni spreminjal, ocenjeno kopičenje v stanju dinamičnega ravnovesja pa je 19-kratno ne glede na višino odmerka. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo približno 4 mesece po začetku odmerjanja sonidegiba. Pri bolnikih z rakom je bila pri odmerku 200 mg povprečna vrednost najnižje koncentracije (C_{trough}) 830 ng/ml (od 200 do 2.400 ng/ml). Pri odmerjanju zdravila Odomzo 800 mg skupaj z obrokom z veliko maščob je bila C_{max} 7,8-krat višja, AUC pa 7,4-krat večja kot pri odmerjanju zdravila na tešče. Pri odmerjanju 200 mg zdravila Odomzo skupaj z lahkim obrokom je bila najvišja koncentracija C_{max} 2,8-krat višja, vrednost AUC pa 3,5-krat večja kot pri zaužitju odmerka na tešče. Pri odmerjanju 200 mg zdravila Odomzo 2 uri po zmernem obroku je bila najvišja koncentracija C_{max} 1,8-krat višja, vrednost AUC pa 1,6-krat večja kot pri zaužitju odmerka na tešče. Pri zaužitju zmernega obroka 1 uro po odmerjanju 200 mg zdravila Odomzo je prišlo do približno enake izpostavljenosti zdravilu kot pri odmerjanju na tešče.

Porazdelitev

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize pri 351 bolnikih, ki so prejeli peroralne odmerke zdravila Odomzo v višini od 100 mg do 3.000 mg, je navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) znašal 9.170 litrov. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila koncentracija sonidegiba v koži 6-krat višja kot v plazmi.

Sonidegib se je *in vitro* v veliki meri (>97 %) vezal na beljakovine v plazmi (na človeški serumski albumin in na alfa-1 kisli glikoprotein), pri čemer vezava ni bila odvisna od koncentracije v okviru od 1 ng/ml do 2.500 ng/ml.

Po *in vitro* podatkih sonidegib ni substrat P-glikoproteina (P-gp), proteina rezistence pri raku dojke (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) ali proteina, ki je povezan z rezistenco na več zdravil (angl. *multi-resistance protein 2*, MRP2). Sonidegib v klinično ustreznih koncentracijah ni zaviral apikalnih izlivnih prenašalcev, P-gp ali MRP2, jetrnih privzemnih prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3, ledvičnih privzemnih prenašalcev organskih anionov OAT1 in OAT3 ter privzemnih prenašalcev organskih kationov OCT1 in OCT2.

Biotransformacija

Sonidegib se primarno presnavlja s CYP3A4. Nespremenjen sonidegib je predstavljal 36 % radioaktivno

označenega odmerka v krvnem obtoku. Najbolj pomemben presnovek v krvnem obtoku (45 % osnovne izpostavljenosti), ki so ga odkrili v plazmi, nastane s hidrolizo sonidegiba in je farmakološko neaktiven. Vsi presnovki so domnevno 4-krat do 90-krat šibkejši od sonidegiba.

Izločanje

Sonidegib in njegovi presnovki se večinoma izločajo preko jeter, pri čemer so 93,4 % danega odmerka prestregli v blatu, 1,95 % pa v urinu. Nespremenjen sonidegib v blatu je predstavljal 88,7 % danega odmerka, v urinu pa ga ni bilo mogoče zaznati. Po oceni modeliranja populacijske farmakokinetike znaša razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) sonidegiba približno 28 dni.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetiko sonidegiba so proučevali pri osebah z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A; n=8), z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B; n=8) oziroma s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C; n=9) in pri 8 zdravih osebah z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 800 mg C_{max} sonidegiba za 20 %, 21 % oziroma 60 % nižja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. AUC_{inf} (od začetka do neskončnosti) sonidegiba je bila za 40 %, 22 % oziroma za 8 % manjša. AUC_{last} (do zadnje merljive koncentracije) je bila pri blagi okvari jeter za 35 % manjša, pri zmerni okvari jeter za 14 % večja, pri hudi okvari jeter pa za 23 % manjša. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic

Vpliva okvare ledvic na sistemsko izpostavljenost sonidegibu niso proučevali. Sonidegib se ne izloča skozi ledvice, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati sprememb sistemske izpostavljenosti. Rezultati populacijske farmakokinetične analize ne kažejo, da bi ledvična funkcija (pri očistku kreatinina >27 ml/min) lahko pomembno vplivala na navidezni očistek (CL/F) sonidegiba, kar pomeni, da pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Vpliv starosti, telesne mase in spola

Rezultati populacijske farmakokinetične analize ne kažejo, da starost (v testiranem obsegu 20-93 let, s povprečjem 61 let), telesna masa (v testiranem obsegu 42-181 kg, s povprečjem 77 kg), spol ali očistek kreatinina (v testiranem obsegu od 27,3-290 ml/min, s povprečjem 92,9 ml/min) lahko klinično pomembno vplivajo na sistemsko izpostavljenost sonidegibu.

Vpliv rasne pripadnosti

Pri zdravih Japoncih je bila po odmerjanju enkratnega odmerka 200 mg C_{max} 1,56-krat višja, AUC_{inf} pa 1,68-krat večja kot pri zdravih osebah iz zahodnega sveta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sonidegib so ocenjevali na podganah in psih.

Splošna toksičnost

Večino neželenih učinkov sonidegiba je mogoče pripisati njegovemu farmakološkemu mehanizmu delovanja na razvojne procese in tudi učinki na podganah in psih so bili podobni. Do večine učinkov je prišlo pri približno enaki izpostavljenosti kot je predvidena pri ljudeh. Med te učinke, ki so jih opazili pri izpostavljenostih, ki ustrezajo kliničnim, sodijo zaprtje rastne plošče v epifizi kosti, vpliv na izraščanje zob, vpliv na reproduktivni sistem pri samcih in samicah in atrofija lasnih mešičkov z alopecijo, toksično delovanje na prebavila z zmanjševanjem telesne mase in učinki na bezgavke. Pri izpostavljenosti, ki precej presega klinično, so tarčni organ tudi ledvice.

Kancerogenost in mutagenost

S sonidegibom niso izvedli študij kancerogenosti, vendar sonidegib v študijah, ki so izvajali *in vitro* in

in vivo, ni deloval genotoksično.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in toksičen vpliv na razvoj

Pokazalo se je, da sonidegib pri kuncih deluje fetotoksično, kar dokazujejo splavi in/ali popolna resorpcija plodov, in teratogeno, kar povzroči hude razvojne nepravilnosti že pri zelo nizki izpostavljenosti. Med teratogenimi učinki so bili prirojene nepravilnosti hrbtenice, distalnih delov okončin in prstov, hude kraniofacialne malformacije in druge hude nepravilnosti zraščanja v srednji telesni liniji. Pri kuncih so opažali fetotoksično delovanje že pri zelo nizki maternalni izpostavljenosti. Pri nizki izpostavljenosti so opažali zmanjšano plodnost pri podganjih samicah. Pri podganjih samcih, ki so jim dajali sonidegib, izpostavljenost, ki je bila približno dvakrat višja od klinične, ni vplivala na plodnost samcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

krospovidon tipa A
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
poloksamer 188
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule

želatina
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

Črnilo za tisk

črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 x 1 trda kapsula v perforiranem pretisnem omotu z razdelki za posamezni odmerek iz poliklorotrifluoroetilena (PCTFE)/polivinilklorida (PVC)/aluminija.

Eno pakiranje vsebuje bodisi 10 ali 30 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 14. avgust 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 20 maj 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve za predložitev poročil PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznam EURD), določenem v 7. odstavku 107c. člena Direktive 2001/83/ES, in vseh nadaljnjih posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora v vsaki državi članici pred prihodom zdravila na trg s pristojnim nacionalnim organom za zdravila dogovoriti:

- o nacionalno specifičnem delu Neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC),
- o metodologiji zbiranja informacij o uporabi zdravila Odomzo in o ravnanju skladno s farmakovigilančnim programom preprečevanja nosečnosti ter učinkovitosti tega programa,
- o obliki in vsebini izobraževalnega gradiva za zdravstvene delavce in za bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ob prihodu zdravila na trg zdravstvenim delavcem posredovati DHPC, ki mora vsebovati naslednje:

- osnovno besedilo, ki ga je odobril Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP)
- nacionalno specifične zahteve, kot je dogovorjeno s pristojnim nacionalnim organom, in zadevajo:
 - način izdaje zdravila,

- ukrepe za zagotovitev vseh potrebnih postopkov pred predpisovanjem in izdajo zdravila Odomzo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ves čas zagotavljati, da vsi zdravniki, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo Odomzo, prejmejo naslednje:

- informacije o zdravilu
- izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- opozorilno kartico za zdravstvene delavce
- izobraževalno gradivo za bolnike
- opozorilno kartico za bolnika

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce za zdravilo Odomzo mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- kratek pregled osnovnih podatkov o zdravilu Odomzo, odobreno indikacijo in odmerjanje zdravila
- zahtevo po obveščanju bolnikov o teratogenem tveganju, ki je povezano z zdravilom Odomzo, in o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda zdravilu
- opis programa preprečevanja nosečnosti in kategorizacijo bolnikov glede na spol in zmožnost zanositve
- informacije o priporočenih oblikah kontracepcije za ženske in moške
- opis dolžnosti, ki jih imajo zdravstveni delavci v povezavi s predpisovanjem zdravila Odomzo
- varnostne nasvete za ženske v rodni dobi
- varnostne nasvete za moške
- zahteve v primeru nosečnosti
- bolnike je treba obvestiti, da v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še najmanj 20 mesecev po prejemu zadnjega odmerka ne smejo darovati krvi
- kontrolni seznam za zdravstvene delavce, ki zagotavlja, da bolniki prejmejo ustrezno svetovanje
- zahtevo po tem, da je treba poskrbeti, da vsi bolniki izpolnijo in podpišejo obrazec, s katerim potrdijo, da so prejeli svetovanje, obrazec pa mora biti priložen izobraževalnemu gradivu za zdravstvene delavce
- poročanje o neželenih učinkih

Izobraževalno gradivo za bolnike za zdravilo Odomzo mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacijo za bolnike o teratogenem tveganju, ki je povezano z zdravilom Odomzo, in o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda zdravilu
- potrebo po ustrezni kontracepciji in opredelitev ustrezne kontracepcije
- nacionalne ali druge ustrezne posebne dogovore glede predpisovanja in izdaje zdravila Odomzo
- opozorilo, da se zdravila Odomzo ne sme dajati drugim, in informacije o odstranjevanju zdravila, ki ga bolnik ne potrebuje več, ter potrebo po shranjevanju zdravila Odomzo nedosegljivo otrokom
- opozorilo, da bolniki ne smejo darovati krvi v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še najmanj 20 mesecev po prejemu zadnjega odmerka
- opozorilo, da bolnice ne smejo dojeti v času zdravljenja in še najmanj 20 mesecev po prejemu zadnjega odmerka
- navodilo, da mora bolnik obvestiti zdravstvene delavce o kakršnemkoli neželenem dogodku
- informacije za ženske v rodni dobi
- informacije za moške

Opozorilna kartica za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacije za ženske v rodni dobi
- informacije za moške
- zahtevo po opozarjanju bolnikov, naj takoj obvestijo svojega lečečega zdravnika, če gre za sum na nosečnost pri bolnici ali pri partnerki moškega bolnika
- zahtevo po opozorilu bolnikov, naj po koncu zdravljenja vrnejo neuporabljene kapsule (zdravilo je treba odstranjevati v skladu z lokalnimi zahtevami)
- zahtevo po opozorilu bolnikov, naj ne darujejo krvi v času zdravljenja in še najmanj 20 mesecev po prejemu zadnjega odmerka

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacijo za bolnike o teratogenem tveganju, ki je povezano z zdravilom Odomzo, in o potrebi po izogibanju izpostavljenosti ploda zdravilu
- opozorilo, naj ne darujejo krvi v času zdravljenja in še najmanj 20 mesecev po prejemu zadnjega odmerka
- informacije za ženske v rodni dobi
- informacije za moške
- opozorilo, naj po koncu zdravljenja vrnejo neuporabljene kapsule (zdravilo je treba odstranjevati v skladu z lokalnimi zahtevami)
- kontaktne telefonske številke za nujne primere

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Odomzo 200 mg trde kapsule
sonidegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 200 mg sonidegiba (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije preberite navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trde kapsule

10 x 1 trda kapsula
30 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Kapsule ne drobite, ne odpirajte in ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Tveganje za hude prirojene napake.
Ne uporabljajte zdravila, če ste noseči ali dojite.
Upoštevati morate pogoje Programa preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vsa neuporabljena zdravila je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1030/001 10 trdih kapsul
EU/1/15/1030/002 30 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Odomzo 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Odomzo 200 mg kapsule
sonidegib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Odomzo 200 mg trde kapsule sonidegib

Zdravilo Odomzo lahko povzroča hude prirojene nepravilnosti. Lahko povzroči smrt otroka še pred rojstvom ali kmalu po njegovem rojstvu. V času jemanja tega zdravila ne smete zanositi. Upoštevati morate navodila glede kontracepcije, ki so navedena v tem navodilu za uporabo.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Odomzo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Odomzo
3. Kako jemati zdravilo Odomzo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Odomzo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Odomzo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Odomzo

Zdravilo Odomzo vsebuje zdravilno učinkovino sonidegib in je zdravilo proti raku.

Za kaj uporabljamo zdravilo Odomzo

Zdravilo Odomzo uporabljamo za zdravljenje odraslih, ki imajo vrsto kožnega raka z imenom bazalnocelični karcinom. Zdravilo uporabljamo, če se je rak razširil na mestu (lokalno) in ga ne moremo zdraviti z operacijo ali obsevanjem.

Kako deluje zdravilo Odomzo

Normalno razmnoževanje celic nadzorujejo različni kemični signali. Pri bolnikih z bazalnoceličnim karcinomom pride do spremembe v genih, ki nadzorujejo tisti del tega procesa, ki ga imenujemo "signalna pot hedgehog". Zaradi teh sprememb se vključi signal, ki sproži nenadzorovano razmnoževanje rakavih celic. Zdravilo Odomzo deluje tako, da blokira ta proces in zavira rast in razmnoževanje rakavih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Odomzo

Preglejte posebna navodila, ki vam jih je dal vaš zdravnik, zlasti tista, ki zadevajo vpliv zdravila Odomzo na nerojene otroke.

Skrbno preglejte in upoštevajte navodila v gradivu, ki vam ga je dal vaš zdravnik: v knjižici za bolnike in na opozorilni kartici za bolnike.

Ne jemljite zdravila Odomzo

- če ste alergični na sonidegib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči: zdravilo Odomzo namreč lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku oziroma povzroči njegovo smrt (glejte poglavje "Nosečnost").

- če dojite: ni namreč znano, ali zdravilo Odomzo lahko prehaja v materino mleko in škoduje otroku (glejte poglavje "Dojenje").
- če obstaja možnost, da bi zanosili, ne morete ali ne želite pa upoštevati potrebnih ukrepov za preprečevanje nosečnosti, ki so navedeni v Programu preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo.

Če kaj od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Odomzo. Če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Odomzo.

Več informacij o zgoraj navedenem lahko najdete v poglavjih "Nosečnost", "Dojenje", "Plodnost" in "Kontracepcija za ženske in moške".

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Zdravilo Odomzo lahko povzroča težave z mišicami. Preden začnete jemati zdravilo Odomzo, zdravniku povejte, če ste že imeli kdaj mišične krče ali šibkost mišic ali če jemljete še druga zdravila. Nekatera zdravila (na primer zdravila za zniževanje previsoke ravni holesterola) lahko povečajo tveganje za težave z mišicami. Če vas v času zdravljenja z zdravilom Odomzo mišice bolijo, imate nepojasnjene krče v mišicah ali opazate šibkost mišic, **takoj** obvestite zdravnika ali farmacevta. Zdravnik vam bo morda spremenil odmerek ali pa prekinil zdravljenje začasno ali dokončno.
- V času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja ne smete darovati krvi.
- Če ste moški, v času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 6 mesecev po zadnjem odmerku ne smete darovati sperme.
- Zdravnik bo redno pregledoval vašo kožo glede pojavljanja druge vrste kožnega raka, ki jo imenujemo ploščatocelični karcinom kože. Ni znano, ali je ploščatocelični karcinom kože lahko povezan z zdravljenjem z zdravilom Odomzo. Ta vrsta raka običajno vznikne na koži, ki je poškodovana od sonca, se pa ta vrsta raka običajno ne širi in jo je mogoče ozdraviti. Povejte svojemu zdravniku, če opazite kakršnekoli spremembe na koži.
- Tega zdravila nikoli ne dajajte komu drugemu. Neuporabljene kapsule morate po koncu zdravljenja vrniti. Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte, komu morate vrniti kapsule.

Krvne preiskave v času zdravljenja z zdravilom Odomzo

Zdravnik vas mora napotiti na krvne preiskave pred začetkom zdravljenja in po možnosti tudi kasneje v času zdravljenja. S temi preiskavami preverja stanje vaših mišic, in sicer je zato treba določiti raven encima kreatin-kinaze v krvi.

Otroci in mladostniki (stari manj kot 18 let)

Zdravila Odomzo ni dovoljeno uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Pri tem zdravilu so opazili težave z rastjo zob in kosti. Zdravilo Odomzo lahko pri otrocih in mladostnikih povzroči prenehanje rasti. To se lahko zgodi tudi po prekinitvi zdravljenja.

Druga zdravila in zdravilo Odomzo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če gre za zdravila, ki ste jih dobili brez zdravniškega recepta, ali zeliščna zdravila. To je potrebno zato, ker zdravilo Odomzo lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil, druga zdravila pa lahko vplivajo na delovanje zdravila Odomzo ali pa povečajo možnost za neželene učinke.

Še posebno pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila kot so statini in derivati fibrične kisline, ki jih uporabljamo za zniževanje previsoke ravni holesterola in lipidov,
- vitamin B3, ki ga imenujemo tudi niacin,
- zdravila kot so metotreksat, mitoksantron, irinotekan ali topotekan, ki jih uporabljamo za zdravljenje nekaterih vrst raka oziroma drugih bolezni, kot so hude težave s sklepi (revmatoidni artritis) in luskavica (psoriaza),
- zdravila kot so telitromicin, rifampin ali rifabutin, ki jih uporabljamo za zdravljenje bakterijskih okužb,
- zdravila kot so ketokonazol (razen v obliki šampona in kreme), itrakonazol, posakonazol ali vorikonazol, ki jih uporabljamo za zdravljenje glivičnih okužb,

- zdravila kot sta klorokin in hidroklorokin, ki jih uporabljamo za zdravljenje okužb s paraziti, pa tudi drugih bolezni, kot sta revmatoidni artritis in eritematozni lupus,
- zdravila kot so ritonavir, sakvinavir ali zidovudin, ki jih uporabljamo za zdravljenje AIDS oziroma okužbe z virusom HIV,
- zdravila kot so karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital, ki jih uporabljamo za zdravljenje napadov s krči,
- zdravilo, ki ga imenujemo nefazodon in ga uporabljamo za zdravljenje depresije,
- zdravilo, ki ga imenujemo penicilamin in ga uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa,
- zdravilo rastlinskega izvora z imenom šentjanževka (imenujemo jo tudi *Hypericum perforatum*), ki ga uporabljamo za zdravljenje depresije.

Če jemljete katerokoli od zgoraj navedenih zdravil ali o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Odomzo.

V času zdravljenja z zdravilom Odomzo je pri uporabi navedenih zdravil potrebna previdnost ali pa se jim je treba izogibati. Če uporabljate katerokoli od navedenih zdravil, vam bo zdravnik morda moral predpisati drugo zdravilo.

Zdravnika ali farmacevta morate obvestiti tudi v primeru, da vam v času zdravljenja z zdravilom Odomzo dodatno predpišejo novo zdravilo, ki ga prej še niste jemali.

Nosečnost

Ne jemljite zdravila Odomzo, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev v času zdravljenja ali v obdobju 20 mesecev po zaključku zdravljenja. Če zanosite ali sumite, da ste noseči, morate takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Odomzo in obvestiti zdravnika. Zdravilo Odomzo lahko povzroči hude prirojene napake pri vašem otroku ali pa celo povzroči smrt nerojenega otroka. Posebna navodila (v okviru Programa preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo), ki vam jih bo dal zdravnik, obsegajo informacije, ki zadevajo zlasti vpliv zdravila Odomzo na nerojene otroke.

Dojenje

Med zdravljenjem in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Odomzo lahko prehaja v materino mleko in škoduje otroku.

Plodnost

Zdravilo Odomzo lahko vpliva na plodnost pri moških in ženskah. Če bi radi imeli otroke v prihodnje, se posvetujte z zdravnikom.

Kontracepcija za ženske in moške

Ženske

Preden začnete zdravljenje z zdravilom Odomzo, se pri zdravniku pozanimajte, ali obstaja možnost, da zanosite, tudi če menstruacije nimate več (zaradi menopavze). Pomembno je, da z zdravnikom ugotovita, ali pri vas obstaja tveganje za zanositev.

Če obstaja možnost, da bi zanosili:

- morate upoštevati previdnostne ukrepe, da ne bi zanosili v času jemanja zdravila Odomzo,
- morate v času jemanja zdravila Odomzo uporabljati 2 metodi kontracepcije, in sicer eno od zelo učinkovitih metod in eno od pregradnih metod (glejte primere spodaj),
- morate tako kontracepcijo uporabljati še 20 mesecev po tem, ko prenehate jemati zdravilo Odomzo, ker preostanek zdravila še dolgo ostane v telesu.

Z zdravnikom se pogovorite, katera od kontracepcijskih metod je za vas najboljša.

Uporabljati morate eno od zelo učinkovitih metod, kot sta:

- maternični vložek ("spirala" ali "intrauterini vložek, s kratico IUV"),
- kirurška sterilizacija.

Poleg tega morate uporabljati tudi eno od pregradnih metod, kot sta:

- kondom (s spermicidom, če je mogoče),

- diafragma (s spermicidom, če je mogoče).

Zdravnik bo poskrbel, da boste opravili test nosečnosti:

- v času najmanj 7 dni pred začetkom zdravljenja – da se prepričate, da niste že noseči,
- v času zdravljenja enkrat na mesec.

Zdravnika morate takoj obvestiti, če se v času zdravljenja in še 20 mesecev po zaključku zdravljenja zgodi kaj od naslednjega:

- mislite, da iz kateregakoli razloga kontracepcija ni delovala,
- vam izostanejo menstruacije
- prenehate uporabljati kontracepcijo,
- morate zamenjati kontracepcijsko metodo.

Moški

V času zdravljenja z zdravilom Odomzo pri spolnih odnosih z žensko vedno uporabljajte kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če ste vazektomirani. Kondom uporabljajte še 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Če vaša partnerka zanosi v času, ko se vi zdravite z zdravilom Odomzo oziroma v obdobju 6 mesecev po zaključku vašega zdravljenja, takoj obvestite zdravnika.

V času zdravljenja z zdravilom Odomzo in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja ne smete darovati sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Odomzo po vsej verjetnosti ne vpliva na sposobnost vožnje, uporabe orodja in upravljanja strojev. Če vas glede tega karkoli skrbi, se pogovorite z zdravnikom.

Zdravilo Odomzo vsebuje laktozo

Zdravilo Odomzo vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Odomzo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Jemanje zdravila

Priporočeni odmerek je 200 mg (1 kapsula) na dan.

- Ne uživajte hrane 2 uri pred jemanjem zdravila Odomzo in 1 uro po tem.
- Kapsulo vzemite vsak dan približno ob istem času. Na ta način ne boste pozabili, kdaj morate vzeti zdravilo.
- Kapsulo pogoltnite celo. Kapsule ne odpirajte, ne grizite in ne drobite. Izogibati se je treba vsakršnemu stiku z vsebino kapsul, saj lahko ima škodljive učinke.

Ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Ne prekoračite odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če bruhate po tem, ko ste zaužili kapsulo, ne jemljite dodatnih kapsul, ampak počakajte na naslednji odmerek po razporedu.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo Odomzo

Zdravilo Odomzo jemljite tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako dolgo boste jemali zdravilo Odomzo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Odomzo, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Odomzo, kot bi smeli, ali če kdo drug pomotoma vzame vaše zdravilo, se takoj posvetujte z zdravnikom ali se odpravite v bolnišnico. S seboj vzemite zdravilo z ovojnino in navodilom za

uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Odomzo

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Odomzo, ga vzemite takoj, ko to ugotovite. Če je od takrat, ko bi morali vzeti odmerek, minilo več kot 6 ur, izpustite pozabljeni odmerek in nadaljujte z naslednjim odmerkom po razporedu. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Odomzo

Ne prenehajte jemati zdravila Odomzo, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Odomzo lahko povzroča hude prirojene nepravilnosti. V času jemanja tega zdravila ne smete zanositi (za več podatkov glejte "Nosečnost", "Dojenje", "Plodnost" in "Kontracepcija za ženske in moške" v poglavju 2).

Takoj prenehajte jemati zdravilo Odomzo in obvestite zdravnika, če pride do katere od naslednjih težav, saj so to lahko znaki alergijske reakcije:

- oteženo dihanje ali požiranje
- otekanje v obraz, ustnice, jezik ali žrelo oziroma grlo
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali otekljami.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika ali farmacevta:

- hudi mišični krči, bolečine v mišicah, ali šibkost mišic: to so lahko znaki motnje, ki jo imenujemo rabdomioliza, ki vključuje razgradnjo mišičnega tkiva
- temno obarvan urin, zmanjšano ali povsem ustavljeno izločanje urina: to so lahko znaki razpadanja mišičnih vlaken, kar lahko poškoduje ledvice.

Drugi možni neželeni učinki

Če katerikoli od teh neželenih učinkov postane zelo izražen, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov

- mišični krči, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh, sklepnih vezeh in kitah
- izostanek menstruacij
- driska ali zgaga
- zmanjšan apetit
- glavobol
- motnje okušanja ali nenavaden okus v ustih
- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- srbenje
- izpadanje las
- utrujenost
- bolečine
- hujšanje

Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov

- razdražen želodec ali bolečine v trebuhu po obroku
- zaprtje

- izpuščaj
- nenormalna rast dlak
- žeja, zmanjšano izločanje urina, hujšanje, suha rdeča koža, razdražljivost (možni simptomi premajhne količine tekočine v telesu, čemur pravimo izsušenost ali dehidriranost)

V času zdravljenja z zdravilom Odomzo so lahko **izvidi nekaterih krvnih preiskav nenormalni**. To lahko vašega zdravnika opozori na morebitne spremembe delovanja nekaterih organov, na primer:

- zvišane vrednosti naslednjih encimov: kreatin-kinaza (delovanje mišic), lipaza in/ali amilaza (delovanje trebušne slinavke), alanin-aminotransferaza (ALT) in/ali aspartat-aminotransferaza (AST) (delovanje jeter),
- zvišana vrednost kreatinina (delovanje ledvic),
- zvišana vrednost sladkorja v krvi (kar imenujemo hiperglikemija),
- znižana vrednost hemoglobina (ki je potreben za prenos kisika po krvi),
- znižano število limfocitov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Odomzo

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Odomzo

- Zdravilna učinkovina je sonidegib (v obliki fosfata). Ena kapsula vsebuje 200 mg sonidegiba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: krosповidon tipa A, laktoza monohidrat (glejte točko 2, "Zdravilo Odomzo vsebuje laktozo"), magnezijev stearat, poloksamer (188), silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (koloidni silicijev dioksid), natrijev lavrilsulfat (natrijev lavrilsulfat).
 - Ovojnjica kapsule: želatina, rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171).
 - Črnilo za tisk: črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520), šelak.

Izgled zdravila Odomzo in vsebina pakiranja

Kapsule Odomzo 200 mg so rožnate neprozorne kapsule z natisnjenima oznakama "SONIDEGIB 200MG" in "NVR".

Zdravilo Odomzo je pakirano v perforiranih pretisnih omotih z razdelki za enkratni odmerek, ki vsebujejo 10 x 1 kapsulo. Na voljo je v pakiranjih po 10 oziroma 30 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.

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.

Tel: +39 02 33 49 07 93

Puh/Tel: +31 23 568 55 01

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

V okviru Programa preprečevanja nosečnosti pri uporabi zdravila Odomzo bodo vsi bolniki prejeli:

- knjižico za bolnike,
- opozorilno kartico za bolnika.

V navedenih dveh dokumentih lahko najdete dodatne informacije.