

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ODOMZO 200 mg Sert Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 200 mg sonidegib (fosfat olarak) içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir sert kapsül 38,6 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Granüllü beyaz ila neredeyse beyaz toz içeren opak pembe sert kapsül, kapsül başlığında siyah mürekkeple "NVR", gövdesinde siyah mürekkeple "SONIDEGIB 200MG" yazılıdır.

Kapsül boyutu "Boyut #00"dır (boyutlar 23,3 x 8,53 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ODOMZO, küratif cerrahi veya radyoterapi sonrası progresyon göstermiş ve tekrar bu tedavilerin uygulanamadığı lokal ileri veya başlangıçta bu tedavilerin uygun olmadığı lokal ileri cildin bazal hücreli kanserlerinde erişkinlerde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Bu hastaların daha öncesinde başka bir hedgehog yolu inhibitörü kullanmamış olması gerekmektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ODOMZO, yalnızca onaylanan endikasyonun tedavisinde deneyimli uzman bir hekim tarafından ya da onun denetiminde reçete edilmelidir.

Pozoloji

Önerilen Sonidegib dozu, her gün aynı saatte olmak üzere günde bir kez yemekten en az iki

saat sonra ve bir sonraki öğünden en az bir saat önce oral yolla alınan 200 mg'dır.

Klinik fayda sağlandığı veya kabul edilemez toksisite gelişmediği sürece tedaviye devam edilmelidir.

Kreatinin fosfokinaz (CK) düzeyindeki artışlar ve kasla ilgili yan etkiler için doz değişiklikleri
CK artışları ve kasla ilgili yan etkiler nedeniyle ODOMZO tedavisinde doza geçici süre ara verilmesi ve/veya doz azaltımı gerekebilir.

Tablo 1'de semptomatik CK artışları ve kasla ilgili yan etkilerin tedavisinde (miyalji, miyopati ve/veya spazm gibi) ODOMZO tedavisinde doza ara verilmesi ve/veya doz azaltımına yönelik tavsiyeler özetlenmektedir.

Tablo 1: Semptomatik CK artışları ve kas ile ilgili advers etkiler için önerilen doz değişiklikleri ve yönetimi

CK artışının şiddeti	Doz değişiklikleri* ve tedavi önerileri
Evre 1 [CK artışı >ULN – 2,5 x ULN]	- Tedaviye aynı dozla devam edilerek, CK düzeyleri referans değerine gelene dek haftada bir kez ve bunun ardından ayda bir kez izlenir. Referans değerine gelene dek kas semptomlarındaki değişiklikler izlenir. - Hastanın böbrek fonksiyonu (serum kreatinin) düzenli olarak kontrol edilmeli ve hastaya yeterli hidrasyon sağlandığından emin olunmalıdır.
Böbrek yetmezliği olmadan Evre 2 (serum Cr ≤ ULN) [CK artışı >2,5 x ULN - 5 x ULN]	- Tedaviye ara verilir ve CK düzeyleri referans değere gelene dek haftalık olarak izlenir. - Referans değerine gelene dek kas semptomlarındaki değişiklikler izlenir. Düzeldikten sonra, tedaviyi aynı doz düzeyi ile devam edilir ve bundan sonra CK ayda bir kez ölçülür. - Hastanın böbrek fonksiyonu (serum kreatinin) düzenli olarak kontrol edilmeli ve yeterli hidrasyon sağlandığından emin olunmalıdır. - Semptomların tekrarlaması halinde referans değerine gelene dek tedaviye ara verilir. Gün aşırı 200 mg sonidegib uygulanır ve aynı gözlem önerileri izlenir. Gün aşırı doz uygulamasına rağmen semptomların devam etmesi durumunda tedavinin kesilmesi düşünülür.
Böbrek yetmezliği olmadan Evre 3 veya 4 (serum Cr ≤ ULN) [Evre 3 (CK artışı >5 x ULN - 10 x ULN) [Evre 4 (CK artışı >10 x ULN)]	- Tedaviye ara verilir ve CK düzeyleri başlangıç düzeyine gelene dek haftalık olarak izlenir. - Referans değerine gelene dek kas semptomlarındaki değişiklikler izlenir. - Hastanın böbrek fonksiyonu (serum kreatinin) düzenli olarak kontrol edilmeli ve yeterli hidrasyon sağlandığından emin olunmalıdır. - Böbrek fonksiyonunun bozulmaması ve CK

	düzeylerinin referans değerine gelmesi durumunda, tedaviye gün aşırı 200 mg olacak şekilde devam edilmesi düşünülür. Sonidegibin yeniden uygulanmasından sonraki 2 ay boyunca CK düzeyleri haftada bir kez ve ardından ayda bir kez ölçülmelidir.
CK artışının ciddiyeti	Doz değişiklikleri* ve tedavi önerileri
Böbrek yetmezliği ile Evre 2, 3 veya 4 (serum Cr > ULN)	• Böbrek fonksiyonunun bozulması halinde tedaviye ara verilir ve hasta için yeterli hidrasyon sağlandığından emin olunur ve böbrek yetmezliğinin diğer ikincil nedenleri değerlendirilir. • CK ve serum kreatinin düzeyleri başlangıç düzeyine gelene dek haftalık olarak izlenir. Referans değerine gelene dek kas semptomlarındaki değişiklikler izlenir. • CK ve serum kreatinin düzeylerinin başlangıç düzeyine gelmesi durumunda tedaviye gün aşırı 200 mg olarak devam edilmesi düşünülür ve 2 ay boyunca haftada bir kez ve ardından ayda bir kez CK düzeyleri izlenir; aksi halde tedavi kalıcı olarak kesilir.

* Doz değişikliklerine ilişkin yukarıdaki önerilerde Ulusal Kanseri Enstitüsü (ABD) tarafından geliştirilmiş olan Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v4.03 esas alınmıştır. CTCAE, kanser tedavisine yönelik tıbbi ürünlerin değerlendirilmesinde kullanılan standart yan etkiler sınıflandırmasıdır.

Cr: kreatinin; ULN: üst normal sınır

Diğer doz değişiklikleri

Ciddi ya da tolere edilemeyen yan etkilerin tedavisi için doza geçici olarak ara verilmesi (daha sonra doz azaltımı yapılarak ya da yapılmadan) veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Doza ara verilmesi gerektiğinde, yan etkinin Evre ≤ 1 olarak iyileşmesinden sonra aynı dozda ODOMZO ile devam edilmesi düşünülür.

Dozun azaltılması gerektiğinde; doz gün aşırı 200 mg'a düşürülmelidir. Gün aşırı doz uygulamasına geçilmesinin ardından aynı yan etkinin görülmesi ve iyileşmemesi durumunda ODOMZO tedavisinin kesilmesi düşünülür.

Sonidegibin uzun yarı ömrü nedeniyle, çok sayıda yan etki için sonidegib dozuna ara verilmesi veya doz ayarlamasının tam etkisinin genellikle birkaç hafta sonra görülmesi beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Tedavi süresi

Klinik çalışmalarda, ODOMZO tedavisi hastalık ilerlemeye başlayana veya kabul edilemez toksisite gelişinceye dek sürdürülmüştür. Kişisel tolerabiliteye bağlı olarak tedaviye 3 haftaya kadar ara verilmesine izin verilmiştir.

Sürdürülen tedavinin faydası, her hasta için değişen ideal tedavi süresi ile birlikte düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

ODOMZO oral kullanıma yöneliktir. Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır. Çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir. Teratojenisite riskinden ötürü kapsüller açılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

ODOMZO, yemekle birlikte alındığında daha yüksek sonidegib maruziyeti nedeniyle artan yan etki riskini önlemek için yemekten en az iki saat sonra ve bir sonraki yemekten en az bir saat önce alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Tedavi sırasında kusma meydana gelirse, planlanan bir sonraki dozdan önce hastaya yeniden doz uygulanmasına izin verilmez.

Bir dozun atlanması durumunda, alınması planlanan saatin üzerinden altı saatten fazla bir süre geçmediği sürece fark edilir edilmez alınmalıdır; aksi halde hasta beklemeli ve planlanan bir sonraki dozu almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Sonidegib, böbrek yetmezliği bulunan hastalar üzerindeki özel farmakokinetik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eldeki mevcut veriler ışığında sonidegibin böbrek yoluyla eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde hafif ya da orta evre böbrek yetmezliğinin sonidegibin görünen klirensi (CL/F) üzerinde anlamlı etkiye sahip olmadığı görülmüş olup, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığına işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalara ilişkin etkililik ve güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ODOMZO'nun bazal hücreli karsinoması olan çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu grupta herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

65 yaş ve üzerindeki hastalardaki etkililik ve güvenlik verileri bu hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığı göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Sonidegibe veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

Hamile ve emziren kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6).

ODOMZO Gebelik Önleme Programına uymayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Kasla ilgili yan etkiler**

Faz II pivot çalışmada, kas spazmaları, miyalji, miyopati ve CK düzeylerinde artışlar

gözlemlenmiştir. Günde 200 mg ODOMZO ile tedavi gören evre 2 ya da daha yüksek CK artışı olan hastaların çoğunluğunda CK artışları öncesinde kas semptomları meydana gelmiştir. Hastaların çoğunda kas semptomları ve CK artışları uygun bir tedavi ile iyileşmiştir.

ODOMZO tedavisine başlayan hastaların tamamı, rabdomiyaliz olasılığı dahil olmak üzere kasla ilgili yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Kendilerinden ODOMZO tedavisi sırasında açıklanamayan herhangi bir kas ağrısı, hassasiyet veya zayıflığı veya tedavinin kesilmesinden sonra da devam eden belirtileri derhal bildirmeleri istenmelidir.

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra klinik olarak belirtildiği gibi (ör. kasla ilgili semptomlar bildirildiğinde) CK düzeyleri kontrol edilmelidir. Klinik açıdan anlamlı CK artışı tespit edilirse böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Doz değişikliği ya da doz kesilmesi prensiplerine uyulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Uygun hidrasyon dahil olmak üzere, destekleyici tedavi kullanarak yüksek dereceli CK yükselmesinin tedavisi, yerel tıbbi uygulama standartlarına ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak değerlendirilmelidir.

ODOMZO, olası kas toksisitesi geliştirme riskini arttırabilecek belli tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde kullanıyorsa (örneğin CYP3A4 inhibitörleri, klorokin, hidroksiklorokin, fibrik asit trüevleri, penisillamin, zidovudin, niasin ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) hastalar kasla ilişkili semptomlar açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Nöromusküler bozuklukları bulunan hastalar (ör. enflamatuar miyopatiler, musküler distrofi, amiotrofik lateral skleroz, spinal musküler atrofi) artan kas toksisitesi riski nedeniyle yakından izlenmelidir.

Embriyofetal ölüm veya ağır doğum kusurları

ODOMZO, hamile kadınlara uygulandığında embriyo-fetal ölüme veya ciddi doğum kusurlarına neden olabilir. Etki mekanizmasına bağlı olarak hayvan çalışmalarında sonidegibin teratojenik ve fetotoksik olduğu görülmüştür. ODOMZO kullanan kadınlar hamile olmamalı ve tedavi sırasında ve tedavinin sonlandırılmasından sonraki 20 ay boyunca hamile kalmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınları tanımlayan kriterler

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın ODOMZO Gebelik Önleme Programında aşağıdaki özellikleri taşıyan cinsel açıdan olgun dişi olarak tanımlanır:

- Önceki 12 ay boyunca herhangi bir zamanda adet görmüş,
- Histerektomi veya bilateral ooferektomi geçirmemiş veya tıbbi olarak onaylanmış kalıcı prematür ovaryan yetmezlik geçirmemiş,
- XY genotipi, Turner sendromu veya uterus agenezisi bulunmayan,
- ODOMZO ile tedavi dâhil olmak üzere kanser tedavisinin ardından amenoreik hale gelen (adet görmemeye başlayan).

Danışmanlık

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar

ODOMZO, Gebelik Önleme Programına uymayan çocuk doğurma potansiyeline sahip

kadınlarda kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın şunları kavramalıdır:

- ODOMZO doğmamış çocukta teratojenik risk taşımaktadır.
- Hamileyse ya da hamile kalmayı planlıyorsa ODOMZO almamalıdır.
- ODOMZO tedavisine başlamadan 7 gün önce bir sağlık uzmanı tarafından yapılan gebelik testi negatif olmalıdır.
- Amenoreikse bile, tedavi sırasında ayda bir kez yapılacak gebelik testi negatif olmalıdır.
- ODOMZO alırken ve son dozundan sonraki 20 ay boyunca hamile kalmamalıdır.
- Etkin kontraseptif önlemlere uyabilmelidir.
- Cinsel ilişkide bulunmamayı (abstinens) taahhüt etmiyorsa, ODOMZO alırken önerilen 2 kontrasepsiyon yöntemini kullanması gerekir (aşağıdaki “Kontrasepsiyon” bölümüne ve Bölüm 4.6'ya bakın).
- Tedavi sırasında ve son dozdan sonraki 20 ay boyunca aşağıdakilerden herhangi birinin gerçekleşmesi durumunda bunu sağlık uzmanına söylemesi gerekir:
 - Hamile kalması veya bir nedenden ötürü hamile olabileceğini düşünmesi,
 - Beklenen adet döneminin geçmiş olması,
 - Cinsel ilişkide bulunmayacağını (abstinens) taahhüt etmediği halde kontrasepsiyon kullanmayı bırakması,
 - Kontrasepsiyonu değiştirmesi gerektiğinde.
- ODOMZO alırken ve son dozundan sonraki 20 ay boyunca emzirmemelidir.

Erkekler için

Sonidegib sperme geçebilir. Hamilelik sırasında olası fetal maruziyetten kaçınmak için, bir erkek hasta şunları kavramalıdır:

- Hamile bir kadınla korunmadan cinsel ilişkiye girmesi halinde ODOMZO doğmamış çocuk açısından teratojenik risk taşımaktadır.
- Daima önerilen kontrasepsiyonu kullanmalıdır (bkz. “Kontrasepsiyon” bölümü ve Bölüm 4.6).
- Kendisi ODOMZO kullandığı sırada veya son dozunu izleyen 6 ay içerisinde kadın partnerinin hamile kalması halinde bunu doktoruna söylemelidir.

Sağlık hizmetleri çalışanları için

Sağlık hizmetleri çalışanları hastaları ODOMZO Gebelik Önleme Programının tüm koşullarını anlayacak şekilde eğitmelidir.

Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ODOMZO kullanırken ve tedavinin sona ermesinden sonraki 20 ay boyunca biri oldukça etkili bir yöntem ile bariyer yöntemini olası gebeliği önlemek açısından birlikte kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.6).

Erkekler

Vazektomi geçirmiş olsalar bile erkek hastalar, kadın partnerlerinin ODOMZO kullandığı süre boyunca ve tedavinin sona ermesinden sonraki 6 ay boyunca cinsel ilişkide bulunurken prezervatif (mümkünse spermisit içeren) kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6 ve Bölüm 5.3).

Gebelik testi

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebelik durumu, ODOMZO tedavisinin başlamasından 7 gün önce ve tedavi sırasında ayda bir kez bir sağlık uzmanı tarafından yapılan bir test ile belirlenmelidir. Gebelik testleri, yerel bulunabilirliğe göre minimum 25 mIU/ml hassasiyete sahip olmalıdır. Gebelik durumunda tedaviye başlanmamalıdır. Tedavi sırasında meydana gelen hamilelik durumunda, ODOMZO derhal durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.3). ODOMZO tedavisi nedeniyle adet görmemeye başlayan hastalar tedavi süresince aylık gebelik testlerine devam etmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için reçeteleme ve uygulama kısıtlamaları

ODOMZO'nun ilk reçete edilmesi ve uygulanması, negatif gebelik testinden sonraki 7 gün içinde yapılmalıdır. ODOMZO reçeteleri 30 günlük tedavi ile sınırlı tutulmalı ve tedavinin devamı için yeni bir reçete yazılmalıdır.

Eğitim materyali

Sağlık hizmeti çalışanlarının ve hastaların ODOMZO'ya embriyonik ve fetal maruziyetten kaçınmasına yardımcı olmak için, Ruhsatı Sahibi müstahzarın kullanımıyla ilişkili potansiyel riskleri güçlendirmek için eğitim materyalleri (ODOMZO Gebelik Önleme Programı) sağlayacaktır.

Kan bağıışı

Hastalara ODOMZO alırken ve tedavinin sonlanmasından sonra en az 20 ay boyunca kan bağıışlamamaları talimatı verilmelidir.

Sperm bağıışı

Erkek hastalar ODOMZO alırken ve tedavinin sonlanmasından sonra en az 6 ay boyunca sperm bağıışlamamalıdır.

Etkileşimler

Plazma konsantrasyonlarında azalma ve sonidegibin etkililiğinin azalma riski göz ardı edilemeyeceğinden, güçlü CYP indükleyicileri (örneğin, rifampisin, karbamazepin veya fenitoin) ile eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.5).

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC)

İlerlemiş BCC olan hastalarda cuSCC gelişme riski daha yüksektir. ODOMZO ile tedavi edilen ilerlemiş BCC hastalarında cuSCC vakaları bildirilmiştir. CuSCC'nin ODOMZO tedavisi ile ilişkili olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle, ODOMZO alırken tüm hastalar rutin olarak izlenmeli ve cuSCC bakım standartlarına göre tedavi edilmelidir.

Ek önlemler

Hastalara bu tıbbi ürünü asla başka birine vermemeleri söylenmelidir. Tedavinin sonunda kalan kullanılmayan kapsüller hasta tarafından derhal yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir (örneğin kapsülleri eczacılarına veya doktorlarına iade ederek).

Yardımcı maddeler

ODOMZO kapsülleri laktoz monohidrat içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ve glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sonidegib, öncelikle CYP3A4 ile metabolizmaya maruz kalır ve CYP3A4'ün güçlü inhibitörlerinin veya indükleyicilerinin eşzamanlı uygulanması, sonidegib konsantrasyonlarını anlamlı şekilde arttırabilir veya azaltabilir.

Sonidegib plazma konsantrasyonunu arttırabilen maddeler

Sağlıklı deneklerde, tek bir 800 mg sonidegib dozunun güçlü bir CYP3A inhibitörü olan ketokonazol (14 gün boyunca günde iki kez 200 mg) ile birlikte uygulanması, tek başına sonidegib ile kıyaslandığında sonidegib AUC ve C_{maks} değerlerini sırasıyla 2.25 kat ve 1.49 kat arttırmaktadır. CYP3A4'ün güçlü inhibitörlerinin (ör. 14 günden fazla) daha uzun süreli eşzamanlı kullanımı, simülasyona bağlı olarak sonidegib maruziyetinde daha büyük bir kat değişimine neden olacaktır. Güçlü bir CYP3A inhibitörünün eşzamanlı kullanılması gerekirse, sonidegib dozu gün aşırı 200 mg'a düşürülmelidir. Güçlü CYP3A inhibitörleri arasında ritonavir, sakuinavir, telitromisin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve nefazodon bulunmakla birlikte bunlarla sınırlı değildir. Bu maddelerden biri sonidegib ile birlikte kullanılıyorsa, hastalar yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir.

Sonidegib plazma konsantrasyonunu azaltabilen maddeler

Sağlıklı deneklerde, tek bir 800 mg sonidegib dozunun güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampisin (14 gün boyunca günde bir kez 600 mg) ile birlikte uygulanması, tek başına sonidegib ile kıyaslandığında sonidegib AUC ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %72 ve %54 azalmayla sonuçlanmıştır. Sonidegibin güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte uygulanması sonidegib plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır. Güçlü CYP3A indükleyicilerin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır; bunlar arasında karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampisin ve St John's Wort (Sarı kantaron - *Hypericum perforatum*) bulunmakta olup bunlarla sınırlı değildir. Güçlü bir CYP3A4 indükleyicinin sonidegib ile birlikte kullanılması gerekiyorsa, günlük sonidegib dozunun 400 - 800 mg'a çıkarılması düşünülmelidir. Bu sonidegib dozunun, indükleyici ile eşzamanlı tedavi 14 günden daha uzun olmadığında, farmakokinetik verilere dayanarak AUC'yi indükleyiciler olmadan gözlemlenen aralığa uyarlaması beklenmektedir. Sonidegib maruziyetinin azalacak olması ve bunun da etkililiğe zarar verebilecek olması nedeniyle indükleyici ile daha uzun süreli eşzamanlı tedavi önerilmemektedir. Güçlü indükleyiciye başlanmasından önce kullanılan sonidegib dozu, güçlü indükleyicinin kesilmesi durumunda devam ettirilmelidir.

Klinik bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, sağlıklı deneklerde tek bir 200 mg ODOMZO dozunun 6 gün boyunca günde bir kez 40 mg esomeprazol (bir proton pompası inhibitörü) ile birlikte uygulanmasından sonra sonidegib bir değişiklik olduğunu maruziyetinde (AUC ve C_{maks} 'ta %32 ve %38 azalma) göstermiştir. Bu etkileşimin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir.

Sonidegibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Sonidegib *in vitro* CYP2B6 ve CYP2C9'un kompetitif bir inhibitörüdür. Bununla birlikte, kanser hastalarında bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasının sonuçları, sonidegib ile birlikte uygulandığında, bupropionun (bir CYP2B6 substratı) ve varfarinin (bir CYP2C9 substratı) sistemik maruziyetinin değişmediğini göstermektedir. Sonidegib aynı zamanda meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibitörüdür ($IC_{50} \sim 1,5\mu M$). BCRP taşıyıcılarının substratlarını eşzamanlı olarak kullanan hastalar, ilaca bağlı yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir. Dar terapötik aralıktaki BCRP substratları olan maddelerden (ör. metotreksat, mitoksantron, irinotekan, topotekan) kaçınılmalıdır.

Kasla ilgili olayları arttırabilecek ajanlar

Örtüşen toksisiteler nedeniyle, kasla ilişkili toksisite riskini arttırdığı bilinen tıbbi ürünler de kullanan ODOMZO kullanan hastalarda, kasla ilişkili yan etkilerin görülme riski artabilir. Kas semptomları gelişirse hastalar yakından izlenmeli ve doz ayarlamaları düşünülmelidir.

Faz II pivot çalışmasında, 200 mg ODOMZO ile tedavi edilen 12 (%15,2) hasta, eşzamanlı HMG-CoA redüktaz inhibitörleri almıştır (9 hasta pravastatin, 3 hasta rosuvastatin ve simvastatin dahil olmak üzere pravastatin olmayan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri almıştır). Bu hastaların 7'sinde (%58,3) evre 1'e kadar kas semptomları görülürken, HMG-CoA redüktaz inhibitörü almayan 43 hastada (%64,1) evre 3'e kadar semptomlar görülmüştür. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri alan hiçbir hastada, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanmayan 6 (%9,0) hastanın aksine 3/4 evre CK artışı görülmemiştir.

İlaç-Besin Etkileşimleri

Sonidegibin biyoyararlanımı gıdalarla birlikte artmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). ODOMZO, bir öğünden en az iki saat sonra ve bir sonraki öğünden en az bir saat önce alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Sonidegibin neden olduğu embriyofetal ölüm veya ciddi doğum kusurları riski nedeniyle, ODOMZO alan kadınlar tedavi sırasında hamile olmamalı ve tedavinin sonlanmasından sonraki 20 ay boyunca hamile kalmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

ODOMZO, Gebelik Önleme Programına uymayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Hamilelik durumunda veya kaçırılan adet dönemlerinde

Hasta hamile kalırsa, bir adet dönemi atlarsa veya herhangi bir sebeple hamile olabileceğinden şüpheleniyorsa bu durumu derhal kendisini tedavi eden doktora bildirmelidir.

ODOMZO ile tedavi sırasında uzun süreli adet görmemenin, tıbbi değerlendirme ve onaya kadar gebeliğe işaret ettiği varsayılmalıdır.

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların etkili kontraseptif yöntemlere uyabiliyor olması gerekmektedir. Bu kadınlar, ODOMZO tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 20 ay boyunca biri oldukça etkili bir yöntem diğeri bariyer yöntemi olmak üzere iki önerilen kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. Adet dönemleri düzensiz veya durmuş çocuk doğurma

potansiyeli olan kadınlar, etkili kontrasepsiyon hususundaki tüm tavsiyelere uymalıdır.

Erkekler

Spermde sonidegib bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Erkek hastalar ODOMZO alırken ve tedavinin sonlanmasından sonra en az 6 ay boyunca çocuk sahibi olmamalı veya sperm bağışlamamalıdır. Gebelik sırasında potansiyel fetal maruziyetten kaçınmak için vazektomi geçirmiş olsalar bile erkek hastalar, kadın partnerlerinin ODOMZO kullandığı süre boyunca ve tedavinin sona ermesinden sonraki 6 ay boyunca cinsel ilişkide bulunurken prezervatif (mümkünse spermisit içeren) kullanmalıdır.

Aşağıdakiler önerilen oldukça etkili yöntemlerdir

- Tubal sterilizasyon
- Vazektomi
- Spiral (IUD)

Aşağıdakiler önerilen bariyer yöntemleridir

- Herhangi bir prezervatif (mümkünse spermisit içeren)
- Diafram (mümkünse spermisit içeren)

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda sonidegib kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojenisite ve fetotoksisite görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). ODOMZO gebelik sırasında kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Sonidegibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda/bebeklerde sonidegib nedeniyle ciddi gelişimsel bozukluklar gibi ilaca bağlı ciddi yan etkiler potansiyeli nedeniyle, kadınlar ODOMZO alırken veya tedavinin sonlanmasından sonraki 20 ay boyunca emzirmemelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar ve köpeklerde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, kadın ve erkek fertilitésinin ODOMZO tedavisi ile geri dönüşsüz olarak bozulabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Ek olarak, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlardaki klinik çalışmalarda amenore gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). ODOMZO ile tedaviye başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarla fertilite koruma stratejileri tartışılmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ODOMZO araç ve makine kullanımı üzerinde etkiye sahip değildir veya etkisi çok düşüktür.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Faz II pivot çalışma, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik BCC'si olan toplam 229 yetişkin hastada ODOMZO'nun güvenliğini değerlendirmiştir. Hastalar günde 200 mg ODOMZO (n=79) veya günde 800 mg ODOMZO (n=150) ile tedavi edilmiştir. Ortalama tedavi süresi,

önerilen 200 mg ODOMZO dozuyla tedavi edilen hastalar için 11,0 aydı (1,3 ila 41,3 ay aralığında). 200 mg ODOMZO kullanan metastatik BCC veya lokal olarak ilerlemiş BCC hastalarında tedavi sırasında veya alınan son dozdan sonraki 30 gün içinde bir ölüm meydana gelmiştir.

200 mg ODOMZO ile tedavi edilen hastaların $\geq 10\%$ 'unda meydana gelen ilaca bağlı en yaygın yan etkiler arasında kas spazmları, alopesi, disguzi, yorgunluk, bulantı, kas-iskelet sistemi ağrısı, diyare, kilo kaybı, iştah kaybı, miyalji, karın ağrısı, baş ağrısı, ağrı, kusma ve prurit bulunuyordu.

200 mg ODOMZO ile tedavi edilen hastaların $\geq 2\%$ 'sinde meydana gelen ilaca bağlı en yaygın 3/4 evre yan etkiler yorgunluk, kilo kaybı ve kas spazmlarıydı.

800 mg ODOMZO alan hastalarda, kas iskelet sistemi ağrısı, diyare, karın ağrısı, baş ağrısı ve prurit dışında bildirilen ilaca bağlı yan etkiler (Tablo 2) 200 mg ODOMZO alan hastalardan daha sık görülmüştür. Bu durum yorgunluk dışında 3/4 evre yan etkiler için de geçerlidir.

İlaca bağlı yan etkilerin tablo halinde listesi

Faz II pivot klinik çalışmasında önerilen doz için ilaca bağlı yan etkiler (Tablo 2), MedDRA sözlüğü Versiyon 18 Sistem Organ Sınıfında listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıf içerisinde ilaca bağlı yan etkiler sıklıklarına göre ilk önce en sık reaksiyonlar olacak şekilde sıralanmaktadır. Her sıklık derecesi grubunda ilaca bağlı yan etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmaktadır. Bunun yanı sıra ilaca bağlı yan etkilerden her biri için ilgili sıklık kategorisinde aşağıdaki kural esas alınmaktadır (CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamamıştır)

Faz II pivot çalışmasında gözlemlenen ilaca bağlı yan etkiler:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştahta azalma

Yaygın: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Disguzi, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, ishal, karın ağrısı, kusma

Yaygın: Hazımsızlık, kabızlık, gastro-özofageal reflü hastalığı

Deri ve subkutan doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi, prurit

Yaygın: Döküntü, anormal tüy uzaması

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas spazmları, kas iskelet ağrısı, miyalji

Yaygın: Miyopati [kas yorgunluğu ve kas güçsüzlüğü]

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Amenore*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Bitkinlik, ağrı

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo kaybı

* 200 mg ODOMZO kullanan 79 hastadan 5 tanesi çocuk doğurma çağındaydı. Bu kadınlar arasında 1 hastada (%20) amemore gözlemlenmiştir.

Klinik açıdan anlamlı laboratuvar anomalileri

200 mg ODOMZO ile tedavi edilen hastalarda $\geq$ %5 oranındaki insidans ile en sık bildirilen 3/4 evre laboratuvar anomalileri lipaz artışı ve kan CK artışı idi (Tablo 3).

Tablo 2: Laboratuvar anomalileri*

Laboratuvar testi	Sıklık (tüm dereceler) 200 mg
Hematolojik parametreler	
Hemoglobinde azalma	Çok yaygın
Lenfosit sayısında düşüş	Çok yaygın
Biyokimya parametreleri	
Serum kreatinin artışı	Çok yaygın
Serum kreatinin fosfokinaz (CK) artışı	Çok yaygın
Kan glukozunda artış	Çok yaygın
Lipaz artışı	Çok yaygın
Alanin amino transaminaz (ALT) artışı	Çok yaygın
Aspartat amino transaminaz (AST) artışı	Çok yaygın
Amilaz artışı	Çok yaygın

* Başlangıca bakılmaksızın tedavi sonrası en kötü laboratuvar değeri, CTCAE versiyon 4.03 ile derecelendirme

Seçilmiş advers etkiler ile ilgili açıklamalar

CK artışı dahil olmak üzere kasla ilgili olaylar

Kas toksisitesi, sonidegib tedavisi gören hastalarda bildirilen klinik açıdan en anlamlı yan etkidir ve Hedgehog (Hh) sinyal yolu inhibitörlerinin sınıf etkisinin olduğuna inanılmaktadır. Faz II pivot çalışmada kas spazmları “kasla ilişkili” en yaygın yan etkilerdi ve 200 mg ODOMZO grubunda (%54) 800 mg ODOMZO grubundan (%69) daha az sayıda hastada bildirilmiştir.

200 mg ODOMZO alan hastaların %8'inde kan CK düzeyinde 3/4 evre artış bildirilmiştir. Evre 2 veya daha yüksek CK artışları görülen hastaların çoğunda CK artışları öncesinde kas semptomları görülmüştür. Bu hastalarda, CK'nin laboratuvar değerlerinde evre 2 ve daha yüksek ciddiyete artışlar, ODOMZO tedavisine başladıktan sonra 12.9 haftalık (2 ila 39 hafta arasında) başlangıca kadar geçen medyan süreye ve (normalizasyon veya 1. sınıf için) 12 günlük medyan iyileşme süresine (%95 GA 8 ila 14 gün) sahipti.

800 mg ODOMZO alan 6 hasta ile karşılaştırıldığında, 200 mg ODOMZO alan bir hastada

kas semptomları ve 10x ULN'nin üstünde CK artışları görülmüş ve intravenöz sıvılara ihtiyaç duyulmuştur.

Faz II pivot çalışmada, bildirilmiş hiçbir rabdomiyoliz vakası doğrulanmamıştır (CK düzeyleri > tedavi öncesi veya başlangıç düzeyinin 10 kat üzerinde veya başlangıç düzeyi bildirilmediğinde >10x ULN artı tedavi öncesi ya da başlangıç düzeyindeki serum kreatinin 1.5 katı olarak tanımlanmıştır). Bununla birlikte, pivot olmayan bir çalışmada 800 mg ODOMZO ile tedavi edilen bir hastadaki bildirilmiş vaka doğrulanmıştır.

Amenore

Faz II pivot çalışmasında, çocuk taşıma potansiyeli olan ya da tüp ligasyonu ile sterilize edilen çocuk doğurma çağındaki 14 kadından 2'sinde (%14.3) günde bir kez 200 mg ya da 800 mg ODOMZO ile tedavi sırasında amenore görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda güvenliliğin değerlendirilmesi, Çalışma CLDE225X2104'teki 16 yetişkin ve 60 pediyatrik hastanın ve Çalışma CLDE225C2301'deki 16 yetişkin ve 2 pediyatrik hastanın verilerine dayanmaktadır. Çalışma X2104 sırasında sonidegib maruziyeti ortalama süresi yetişkin hastalar için 97 gün (34 ila 511 gün) ve pediyatrik hastalar için 55 gün (aralık 2 ila 289 gün) idi. Çalışma C2301 sırasında sonidegib maruziyeti ortalama süresi yetişkin hastalar için 2.8 ay (0.4 ila 33.2 ay) ve pediyatrik hastalar için 3.5 ay (aralık 1.3 ila 5.7 ay) idi.

Yetişkinlerde C2301 ve X2104 çalışmalarında gözlemlendiği gibi sonidegib toksisitesi, bazal hücreli karsinomalı yetişkin hastalarda bildirilen tedaviye bağlı bilinen toksisite ile uyumluydu.

Pediyatrik hastalarda bildirilen sonidegib ile ilişkili toksisite, kas toksisitesi insidansındaki düşüşler (ör. X2104'teki yetişkinlerin %50'sine kıyasla pediyatrik hastaların %16,7'sinde gözlenen CK artışları) ve özellikle uzun süreli maruz kalmayla doğum sonrası gelişim etkisinin gözlemlenmesi (phalanks bozukluğunun epifizeal plakası, büyüme plakasının diz subkondral kondansasyonu, fizel distal femur bozukluğu, kondropati ve yontma dişi vakaları olarak rapor edilmiştir) dışında yetişkinlerde bildirilen sonuçlara benzerdi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz yükseltme çalışmalarında ODOMZO günde bir kez 3000 mg'a kadar dozlarda oral yoldan uygulanmıştır. Hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmeli ve tüm doz aşımı vakalarında uygun destekleyici önlemler uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar

ATC kodu: L01XJ02

Etki mekanizması

Sonidegib, Hh sinyal yolunun oral yoldan biyolojik olarak yararlanılabilir inhibitörüdür. Hh yolunu pozitif olarak düzenleyen ve sonunda proliferasyon, farklılaşma ve sağkalımda yer alan Hh hedef genlerinin transkripsiyonunu indükleyen glioma ile ilişkili onkojen (GLI) transkripsiyon faktörlerini aktive eden ve serbest bırakan bir G protein-bağlı reseptör benzeri molekül olan Smoothened'e (Smo) bağlanır. Aberrant Hh sinyalleşmesi, bazal hücreli karsinoma (BCC) dahil olmak üzere birçok kanser türünün patogenezeğine bağlanmıştır. Smo'ya bağlanan Sonidegib Hh sinyalleşmesini inhibe edecek ve sonuç olarak sinyal transdüksiyonunu önleyecektir.

Farmakodinamik etkiler

Sonidegib plazma konsantrasyonu-QTc analizi, QTc artışı için tek taraflı %95 güven aralığının üst sınırının, sabit durum C_{maks} 'ta 2.3 kat plazma maruziyeti sağlayan 800 mg günlük dozlar için önerilen 200 mg dozla kıyaslandığında 5 msn altında olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, ODOMZO'nun terapötik dozlarının klinik açıdan anlamlı QTc uzamasına neden olması beklenmemektedir. Ayrıca, terapötik dozlarla elde edilenlerin üzerindeki sonidegib plazma konsantrasyonları, yaşamı tehdit eden aritmiler veya torsades de pointes ile ilişkili değildir.

Tümör yanıtı 200 mg ila 800 mg doz aralığında ODOMZO dozundan veya plazma konsantrasyonundan bağımsızdı.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Lokal olarak ilerlemiş bazal hücreli karsinoması (laBCC) (n = 194) veya metastatik bazal hücreli karsinoması (mBCC) (n=36) olan 230 hastada iki ODOMZO doz seviyesinin faz II, randomize çift kör çalışması (günde bir kez 200 mg veya 800 mg) gerçekleştirilmiştir. 230 hastadan 16'sına Gorlin Sendromu teşhisi konmuştur (15 laBCC ve 1 mBCC). Radyoterapi, cerrahi veya diğer lokal tedavilere aday olmayan laBCC veya mBCC'li yetişkin (≥ 18 yaş) hastalar, hastalığın ilerleyişine veya kabul edilemez toksisiteye kadar günlük 200 mg veya 800 mg'da ODOMZO almak üzere randomize edilmiştir.

Çalışmanın birincil etkililik sonlanma noktası, laBCC'li hastalarda modifiye Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (mRECIST) ve merkezi incelemeyle belirlendiği gibi mBCC'li hastalarda RECIST 1.1'e göre objektif yanıt oranıydı. Sekonder sonlanma noktaları arasında, laBCC'li hastalarda mRECIST'e göre ve merkezi incelemeyle belirlendiği gibi mBCC'li hastalarda RECIST 1.1'e göre yanıt süresi, tümör yanıtına kadar geçen süre ve progresyonsuz sağkalım (PFS) bulunuyordu.

laBCC hastaları için, Bağımsız İnceleme Kurulu (IRC) Kompozit Genel Yanıtı, merkezi olarak değerlendirilmiş MRI taramalarından, dijital klinik fotoğraflardan ve mRECIST'e göre histopatolojiden entegre edilmiştir. LaBCC için, lezyon ülserasyonu, kist ve skar/fibroz varlığında bir yanıt değerlendirmesi yapılan her defasında çoklu punch biyopsileri alınmıştır. MRI tümör yanıtı RECIST 1.1 ile değerlendirilmiştir. Dijital klinik fotoğrafa göre yanıt, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) uyarlanmış kriterleri ile değerlendirilmiştir [kısmi yanıt (PR): bir lezyonun dik çaplarının toplamında (SPD) $\geq 50\%$ düşüş; tam yanıt (CR): tüm lezyonların kaybolması; progresif hastalık: lezyonların SPD'sinde $\geq 25\%$ artış]. Kompozit Tam Yanıt için değerlendirmede kullanılan tüm yöntemler tümörün olmadığını göstermek zorundadır.

Randomize edilen 230 hastadan 79 hasta 200 mg ODOMZO'ya randomize edilmişti. Bu 79 hastadan 66'sı (%83,5) laBCC hastası (agresif histolojisi bulunan 37 [%46,8] hasta ve agresif olmayan histolojiye sahip 29 [%36,7] ve 13'ü de (%16,5) mBCC hastasıydı. 200 mg ODOMZO alan tüm hastaların ortalama yaşı 67 (%59,5 > 65 yaş) olup, %60,8'i erkek ve %89,9'u beyazdı.

Hastaların çoğu (laBCC %74, mBCC %92), ameliyat (laBCC %73, mBCC %85), radyoterapi (laBCC %18, mBCC %54) ve antineoplastik tedaviler (laBCC %23, mBCC %23) dahil olmak üzere daha önce tedavi görmüştür.

Her bir merkezi inceleme ve yerel araştırmacı değerlendirmesi için kilit etkililik sonuçları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3: Merkezi inceleme ve FAS ile yerel araştırmacı değerlendirmesine göre etkililik genel özeti^a

	ODOMZO 200 mg	
	Merkezi laBCC N = 66	Yerel araştırmacı laBCC N = 66
Objektif yanıt oranı, n (%)	37 (56.1)	47 (71.2)
%95 GA	(43.3, 68.3)	(58.7, 81.7)
En iyi genel yanıt, n (%)		
Tam yanıt	3 (4.5) ^b	6 (9.1)
Kısmi yanıt	34 (51.5)	41 (62.1)
Hastalık stabilizasyonu	23 (34.8)	13 (19.7)
Hastalıkta ilerleme	1 (1.5)	1 (1.5)
Bilinmiyor:	5 (7.6)	5 (7.6)
Tümör yanıtına kadar geçen süre (ay)		
Ortalama	4.0	2.5
%95 GA	(3.8, 5.6)	(1.9, 3.7)
Yanıt süresi		
Olay sayısı*	11	22
Gizlenen sayı	26	25
Ortalama (ay)	26.1	15.7
%95 GA	(NE)	(12.0, 20.2)
Olaysız olasılık (%), (%95 GA)		
6 ay	86.4 (67.7, 94.7)	89.8 (74.8, 96.1)
9 ay	74.9 (54.4, 87.2)	80.7 (63.5, 90.4)
12 ay	64.9 (42.3, 80.4)	71.4 (53.1, 83.6)
Progresyonsuz sağkalım		
Olay sayısı*	16	28
Gizlenen sayı	50	38
Ortalama (ay)	22.1	19.4
%95 GA	(NE)	(16.6, 23.6)
Olaysız sağkalım olasılığı (%), (%95 GA)		
6 ay	94.8 (84.6, 98.3)	94.7 (84.5, 98.3)
12 ay	82.0 (66.7, 90.7)	75.5 (60.7, 85.4)

^a Tam analiz kümesi randomize hastaların tümünü kapsamaktadır (tedavi amaçlı popülasyon).

^b Diğer yöntemlerden (MRG veya fotoğraf) en az PR almış hastalar arasında CR'yi

tanımlamak için sadece negatif histolojinin kullanılması, %21.2'lik bir CR oranı ile sonuçlanmıştır.

*Olay, herhangi bir nedenden dolayı hastalığın ilerlemesini veya ölümü ifade eder.

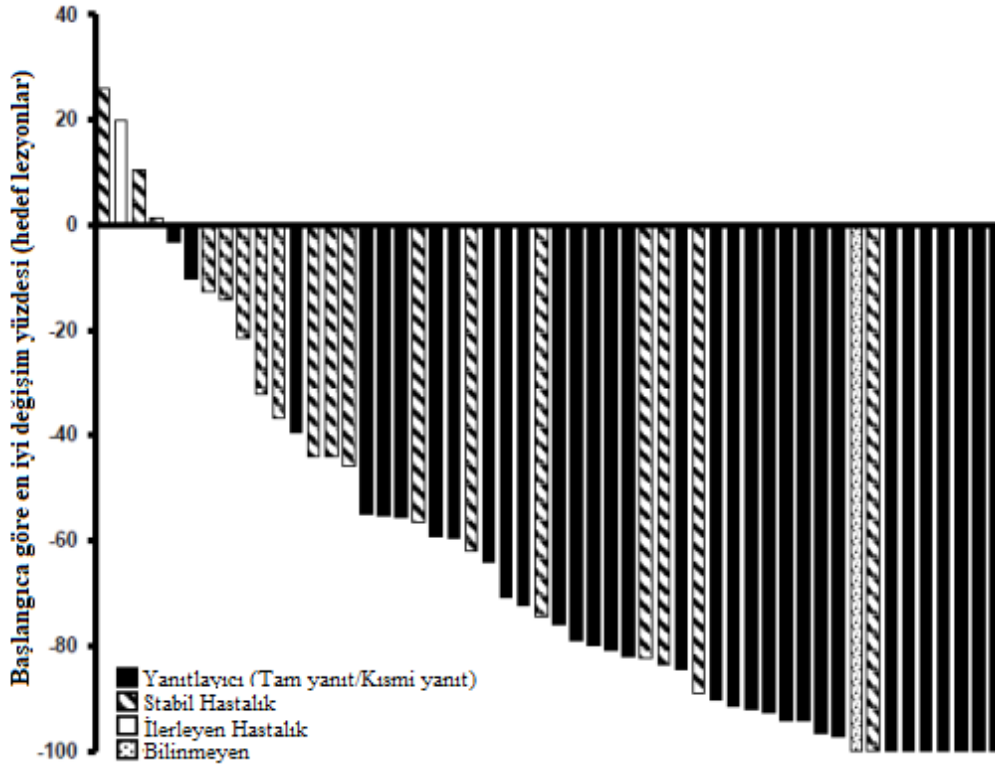
FAS: Tam analiz kümesi

GA: güven aralığı

NE: tahmin edilemez

Şekil 1, her merkezi incelemede 200 mg dozunda laBCC'li her hasta için hedef lezyon boyutunda en iyi değişikliği göstermektedir.

Şekil 1: FAS ile yapılan merkezi inceleme değerlendirmesi için laBCC hastalarının hedef lezyonlarında başlangıçtan en iyi değişiklik



Hasta tarafından bildirilen sonuçlar, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi Çekirdek 30 (EORTC QLQ-C30) ve bununla ilişkili baş ve boyun kanseri spesifik modülü (H & N35) kullanılarak keşifsel sonlanma noktası olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların çoğu hastalıkla ilişkili semptomlarında, işleyişinde ve sağlık durumlarında bakım ve/veya iyileşme yaşamıştır. Önceden belirlenmiş PRO skalalarında bozulmaya kadar geçen süre (daha sonra iyileşme olmadan >10 puan kötüleşmelere karşılık gelir) esasen tahmini PFS'yi yansıtmıştır.

Pivot çalışmada, hastaların %29.1'i çoğunlukla hafif veya orta derecede yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, bazal hücreli karsinomada ODOMZO ile yapılan çalışmalarda bulguların, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında sunulması zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Sonidegibin etkililiği ve güvenliliği, toplam 62 pediatrik hastayı kapsayan iki klinik çalışmada incelenmiştir. CLDE225X2104 çalışması, rekürren veya refrakter medulloblastomu veya Hedgehog (Hh) sinyal yoluna bağlı diğer potansiyel tümörlerin bulunduğu pediatrik hastalarda ve rekürren veya refrakter medulloblastomlu yetişkin hastalarda Faz I/ II sonidegib çalışmasıydı. CLDE225C2301 Çalışması, Hh-aktifte tekrarlayan medulloblastom hastalarında, oral sonidegibin etkililiği ve güvenliliğine yönelik Faz II, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışmaydı. Sonuçlar, Hh-aktifte medulloblastom üzerine odaklanan zenginleştirme stratejisine rağmen, önemli bir etkililiğin olmadığını göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kanserli hastalarda tek bir doz ODOMZO dozunun (100 mg ila 3000 mg), aç karnına uygulanmasından sonra, pik konsantrasyona kadar geçen ortalama süre (T_{max}), 2 ila 4 saattir. Sonidegib, 100 mg ila 400 mg doz aralığında AUC ve C_{max} değerlerinde doz orantılı artışlar sergilerken, 400 mg üzerinde doz orantılı artışlardan azını sergilemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak tekrarlanan dozda klirens değişikliği kanıtı bulunmuyordu ve kararlı durumda tahmini birikim doza bakılmaksızın 19 kattı. Sonidegibe başlandıktan yaklaşık 4 saat sonra kararlı duruma ulaşılmıştır. Kanser hastalarında 200 mg için ortalama kararlı durum C_{trough} 830 ng/ml (aralık 200 ila 2400 ng/ml) idi. Aç haldeki ile kıyaslandığında, 800 mg ODOMZO'nun C_{max} ve AUC değerleri, doz yüksek yağ içeren öğünle birlikte verildiğinde 7.8 ve 7.4 kat artmıştı. Aç haldeki ile kıyaslandığında, 200 mg ODOMZO'nun C_{max} ve AUC değerleri, doz hafif bir öğünle birlikte verildiğinde 2.8 ve 3.5 kat artmıştı. Aç haldeki ile kıyaslandığında, 200 mg ODOMZO'nun C_{max} ve AUC değerleri, uygulamadan 2 saat önce ortalama bir öğün alındığında 1.8 ve 1.6 kat artmıştı. 200 mg ODOMZO uygulamasından 1 saat sonra alınan ortalama bir öğün aç haldekine kıyasla benzer maruziyetler sergilemiştir.

Dağılım:

100 mg ila 3000 mg doz aralığında oral ODOMZO dozu alan 351 hastanın bir popülasyon farmakokinetik analizi ışığında, belirgin kararlı durum dağılım hacmi (V_{ss}/F) 9170 litreydi. Sonidegibin ciltteki kararlı durum düzeyi plazmadakinden 6 kat daha yüksekti.

Sonidegib, *in vitro* (> %97) insan plazma proteinlerine (insan serum albumin ve alfa-1 asit glikoprotein) yüksek oranda bağlanmış olup, bağlanma 1 ng/ml ila 2500 ng/ml arasında konsantrasyona bağlı değildi.

In vitro veriler ışığında, sonidegib, P-gp, BCRP veya çok dirençli protein 2'nin (MRP2) bir substratı değildir. Sonidegib, apikal akış akımı taşıyıcıları P-gp veya MRP2'yi, hepatik alım taşıyıcılarını OATP1B1 veya OATP1B3'ü, renal organik anyon alım taşıyıcıları OAT1 ve OAT3'ü veya klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlardaki organik katyon alım taşıyıcıları OCT1 veya OCT2'yi inhibe etmemiştir.

Biyotransformasyon:

Sonidegib öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Değişmeyen sonidegib, dolaşımdaki radyoaktivitenin %36'sını temsil etmekte olup, plazmada tanımlanan ana dolaşımdaki metabolit (ana maruziyetin %45'i) sonidegibin hidroliz ürünüdür ve farmakolojik

olarak aktif değildir. Tüm metabolitlerin sonidegibden 4 ila 90 kat daha düşük potense sahip olduğu kabul edilmiştir.

Eliminasyon:

Sonidegib ve metabolitleri öncelikle hepatik yolla elimine edilmekte olup, uygulanan dozun %93.4'ü dışkıda ve %1.95'i idrarda tespit edilmiştir. Dışkıda bulunan değişmeyen sonidegib uygulanan dozun %88.7'sini temsil etmiş ve idrarda tespit edilememiştir. Sonidegibin popülasyon farmakokinetik modellemeyen hesaplanan eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 28 gündür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Sonidegib, 100 mg ila 400 mg doz aralığında EAA ve C_{maks}'ta dozla orantılı artışlar göstermiştir, ancak 400 mg'ın üzerindeki dozlarda dozla orantılı artışlardan daha az artış olmuştur. Sonidegib'in 400 mg'ın üzerindeki dozlarında, dozdan bağımsız eliminasyon yarı ömrü ile doza bağlı absorpsiyon nedeniyle lineer olmayan farmakokinetik gösterir".

Özel popülasyonlar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Sonidegibin farmakokinetiği hafif (Child-Pugh sınıf A; n=8), orta (Child-Pugh sınıf B; n=8) ve ciddi (Child-Pugh sınıf C; n=9) karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ile normal böbrek fonksiyonuna sahip 8 sağlıklı hasta üzerinde incelenmiştir. 800 mg'lık tek doz sonrasında sonidegibin C_{maks} değeri, normal karaciğer fonksiyonu ile kıyaslandığında hafif, orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde sırasıyla %20, %21 ve %60 daha düşüktü. Sonidegibin AUC_{inf} değeri sırasıyla %40, %22 ve %8 daha düşüktü. AUC_{last} değeri hafif karaciğer yetmezliğinde %35 daha düşük, orta derece karaciğer yetmezliğinde %14 daha yüksek ve ciddi karaciğer yetmezliğinde %23 daha düşüktü. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek yetmezliğinin sistemik sonidegib maruziyeti üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Sonidegib böbreklerle atılmadığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda sistemik maruziyette değişiklik beklenmemektedir. Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonunun (kreatinin klirensi >27 ml/dak), sonidegibin görünen klirensi (CL/F) üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamış olduğundan böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek olmadığını düşündürmüştür.

Yaş, kilo ve cinsiyet etkisi

Popülasyon farmakokinetik analizleri, yaş (test edilen aralık 20 - 93 yaş, ortalama 61 yaş), vücut ağırlığı (test edilen aralık 42 - 181 kg, ortalama 77 kg), cinsiyet veya kreatinin klirensinin (test edilen aralık 27.3 - 290 ml/dak, mean 92.9 ml/dak) sistemik sonidegib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisinin olmadığını göstermiştir.

Etnisite etkisi

Sağlıklı Japon deneklerde sonidegibin 200 mg'lık tek bir doz uygulanmasından sonra oluşan C_{maks} ve AUC_{inf} değerleri, Batılı sağlıklı deneklerde görülenlere göre sırasıyla 1.56 ve 1.68 kat daha yüksek bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sonidegib sıçanlar ve köpeklerde değerlendirilmiştir.

Genel toksikoloji

Sonidegib yan etkilerinin büyük çoğunluğu onun gelişim yolları üzerindeki farmakolojik etki mekanizmasına bağlanabilmekte olup, sıçanlar ve köpeklerdeki etkileri benzerdi. Etkilerin çoğu amaçlanan insan maruziyetlerine yakın gerçekleşmiştir. Klinik açıdan anlamlı maruziyetlerde gözlemlenen bu etkiler arasında kemik büyüme plakalarının kapatılması, büyüyen dişler üzerindeki etkiler, erkek ve dişi üreme sistemi üzerindeki etkiler, alopesi ile saç köklerinin atrofisi, vücut ağırlığı kaybı ile gastrointestinal toksisite ve lenf nodları üzerindeki etkileri bulunmaktadır. Klinik maruziyetin hemen üzerindeki maruziyetlerde bir başka hedef organ böbrektir.

Karsinojenite ve mutajenite

Sonidegib ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır ancak sonidegib *in vitro* ve *in vivo* olarak yapılan çalışmalarda genotoksik değildi.

Üreme ve gelişimsel toksisite

Sonidegibin tavşanlarda düşük ve/veya fetüslerin tamamen resorpsiyonu ile kanıtlandığı gibi fetotoksik olduğu ve çok düşük maruziyette ciddi malformasyonlara neden olacak şekilde teratojenik olduğu görülmüştür. Teratojenik etkiler arasında vertebral, distal uzuv ve parmak malformasyonları, ciddi kraniyofasiyal malformasyonlar ve diğer ciddi orta hat kusurları bulunmaktadır. Tavşanlardaki fetotoksikite de oldukça düşük maternal maruziyette görülmüştür. Dişi sıçanlarda düşük maruziyette fertilitite azalmıştır. Sonidegible tedavi edilen erkek sıçanlarda klinik maruziyetin yaklaşık 2 katı maruziyet erkek fertilititesini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Krospovidon (Tip A)
Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)
Magnezyum stearat
Poloksamer (188)
Susuz koloidal silika
Sodyum lauril sülfat

Kapsül kabuğu

Jelatin (Sığır kaynaklı)
Demir oksit kırmızı (E172)
Titanyum dioksit (E171)

Baskı mürekkebi

Demir oksit siyah (E172)
Propilen glikol (E1520)
Şellak (Lak böceğinin (*Laccifer Lacca* Kerr) lak salgı maddesinden elde edilmektedir)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki sıcaklıklarda saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ODOMZO 200 mg Sert Kapsül, PCTFE/PVC/Alu blister ambalajlarda 10 adet sert kapsül içermektedir. Her kutuda 10 veya 30 sert kapsül bulunmaktadır. Tüm ambalaj boyutları satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah.
Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tel: 0216 4284029
Faks: 0216 4284086

8. RUHSAT NUMARASI

2023/229

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.06.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ