

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Odomzo 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Sonidegib (als Phosphat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 38,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Undurchsichtige rosafarbene Hartkapsel, die ein weißes bis fast weißes Pulver mit Granulat enthält, mit der Aufschrift „NVR“ in schwarzer Tinte auf dem Oberteil und „SONIDEGIB 200MG“ in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.

Die Kapsel hat die Größe „00“ (Abmessungen 23,3 x 8,53 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BZK), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Odomzo darf nur durch einen Facharzt oder unter Aufsicht eines Facharztes verschrieben werden, der über Erfahrung bei der Behandlung der zugelassenen Indikation verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 200 mg Sonidegib oral einmal täglich.

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassungen bei erhöhten Werten der Kreatinphosphokinase (CK) und muskulär bedingten Nebenwirkungen
Eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung und/oder Verringerung der Dosis von Odomzo kann bei erhöhtem CK-Wert oder muskulär bedingten Nebenwirkungen erforderlich sein.

In Tabelle 1 sind Empfehlungen zur Behandlungsunterbrechung und/oder Verringerung der Dosis von Odomzo bei der Behandlung von symptomatischen Erhöhungen des CK-Werts und muskulär bedingten Nebenwirkungen (wie Myalgie, Myopathie und/oder Krämpfe) zusammengefasst.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisanpassungen und Behandlung von symptomatischen Erhöhungen des CK-Werts und muskulär bedingten Nebenwirkungen

Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassungen* und Behandlungsempfehlungen
Schweregrad 1 [CK-Erhöhung > ONG - 2,5 x ONG]	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit derselben Dosis fortführen und den CK-Spiegel im Blut bis zum Rückgang auf das Ausgangsniveau wöchentlich und anschließend monatlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. • Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) regelmäßig überprüfen und sicherstellen, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
Schweregrad 2 ohne Nierenfunktionsstörung (Serum-Cr ≤ ONG) [CK-Erhöhung >2,5 x ONG - 5 x ONG]	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung unterbrechen und den CK-Spiegel im Blut bis zum Rückgang auf den Ausgangswert wöchentlich überwachen. • Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. Nach dem Abklingen die Behandlung mit derselben Dosis fortführen und den CK-Wert danach monatlich bestimmen. • Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) regelmäßig überprüfen und darauf achten, dass der Patient ausreichend hydriert ist. • Wenn die Symptome erneut auftreten, die Behandlung bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand unterbrechen. Die Behandlung mit Sonidegib in einer Dosierung von 200 mg jeden zweiten Tag wiederaufnehmen und die Überwachung nach denselben Empfehlungen durchführen. Wenn die Symptome trotz der Gabe an jedem zweiten Tag weiter anhalten, ist ein Behandlungsabbruch zu erwägen.
Schweregrad 3 oder 4 ohne Nierenfunktionsstörung (Serum-Cr ≤ ONG) [Schweregrad 3 (CK-Erhöhung > 5 x ONG - 10 x ONG)] [Schweregrad 4 (CK-Erhöhung > 10 x ONG)]	<ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung unterbrechen und den CK-Spiegel im Blut bis zum Rückgang auf den Ausgangswert wöchentlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. • Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) regelmäßig überprüfen und darauf achten, dass der Patient ausreichend hydriert ist. • Wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist und der CK-Spiegel wieder auf den Ausgangswert absinkt, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit 200 mg jeden zweiten Tag erwogen werden. Der CK-Spiegel ist nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Sonidegib zwei Monate lang wöchentlich und danach monatlich zu bestimmen.

Schweregrad der CK-Erhöhung	Dosisanpassungen* und Behandlungsempfehlungen
Schweregrad 2, 3 oder 4 mit Nierenfunktionsstörung (Serum-Cr > ONG)	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt ist, ist die Behandlung zu unterbrechen und sicherzustellen, dass der Patient ausreichend hydriert ist. Andere sekundäre Ursachen der Nierenfunktionsstörung sind abzuklären. • Den CK- und Serum-Kreatinin-Spiegel bis zum Rückgang auf die Ausgangswerte wöchentlich überwachen. Muskuläre Symptome bis zum Abklingen auf den Ausgangszustand auf Veränderungen hin überwachen. • Wenn der CK- und der Serum-Kreatinin-Spiegel wieder auf die Ausgangswerte absinken, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit 200 mg jeden zweiten Tag erwogen werden, wobei der CK-Wert über 2 Monate wöchentlich und danach monatlich zu bestimmen ist; andernfalls muss die Behandlung dauerhaft beendet werden.

* Die oben genannten Empfehlungen zu Dosisanpassungen basieren auf den *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V 4.03*, die vom National Cancer Institute (USA) entwickelt wurden. Die CTCAE sind eine standardisierte Klassifikation von Nebenwirkungen und werden zur Beurteilung von Arzneimitteln für die Krebstherapie angewendet.

Cr Kreatinin
ONG Obere Normgrenze

Weitere Dosisanpassungen

Die Behandlung von schweren oder unerträglichen Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung (mit oder ohne anschließende Dosisreduktion) oder einen Behandlungsabbruch erforderlich machen.

Wenn eine Behandlungsunterbrechung notwendig ist, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Odomzo nach der Verbesserung der Nebenwirkung auf einen Schweregrad ≤ 1 mit der gleichen Dosis fortzusetzen.

Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, ist die Dosis auf 200 mg jeden zweiten Tag zu senken. Falls die gleiche Nebenwirkung nach Umstellung auf eine Gabe an jedem zweiten Tag auftritt und sich nicht verbessert, ist ein Abbruch der Behandlung mit Odomzo zu erwägen.

Wegen der langen Halbwertszeit von Sonidegib ist die volle Wirkung einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisanpassung von Sonidegib auf einige Nebenwirkungen im Allgemeinen erst nach einigen Wochen zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Sonidegib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nichtakzeptabler Toxizitäten fortgeführt. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit waren Behandlungsunterbrechungen bis zu 3 Wochen erlaubt.

Der Nutzen einer kontinuierlichen Behandlung sollte regelmäßig bewertet werden. Die optimale Behandlungsdauer variiert für jeden Patienten individuell.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Sonidegib wurde bisher noch in keiner speziellen pharmakokinetischen Studie an Patienten mit Nierenfunktionsstörung geprüft. Auf Grundlage der verfügbaren Daten ist die Eliminierung von Sonidegib über die Niere vernachlässigbar. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab, dass sich eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung nicht signifikant auf die scheinbare Clearance (CL/F) von Sonidegib auswirkt. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten ab 65 Jahren lassen nicht darauf schließen, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich wäre (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odomzo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Basalzellkarzinom ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Odomzo ist oral anzuwenden. Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden. Aufgrund des Teratogenitätsrisikos dürfen die Kapseln nicht geöffnet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Odomzo muss mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden, um ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen durch eine höhere Exposition mit Sonidegib bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit zu verhindern (siehe Abschnitt 5.2). Sollte es während der Behandlung zu Erbrechen kommen, darf keine erneute Einnahme durch den Patienten vor der nächsten planmäßigen Dosis erfolgen.

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Einnahme nachgeholt werden, sobald dies bemerkt wird, es sei denn, der ausgelassene Einnahmezeitpunkt liegt bereits länger als sechs Stunden zurück; in diesem Fall sollte der Patient abwarten und die nächste planmäßige Dosis einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (*Odomzo Pregnancy Prevention Programme*) halten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Muskulär bedingte Nebenwirkungen

In der pivotalen Phase-II-Studie wurden Muskelkrämpfe, Myalgie, Myopathie und Fälle von erhöhten CK-Werten beobachtet. Die Mehrzahl der mit Odomzo 200 mg täglich behandelten Patienten, die CK-Erhöhungen entsprechend Schweregrad 2 oder höher aufwiesen, entwickelten vor der CK-Erhöpfung bereits muskuläre Symptome. Bei den meisten Patienten klangen die muskulären Symptome und die erhöhten CK-Werte unter entsprechender Behandlung wieder ab.

Alle Patienten, die eine Therapie mit Odomzo beginnen, müssen über das Risiko muskulär bedingter Nebenwirkungen, einschließlich der Gefahr einer Rhabdomyolyse, aufgeklärt werden. Sie müssen angewiesen werden, jeden unerklärlichen Muskelschmerz, jede Druckschmerzempfindlichkeit oder jedes Schwächegefühl während der Behandlung mit Odomzo oder anhaltende Symptome nach Absetzen der Behandlung unverzüglich zu melden.

Die CK-Spiegel sollten vor Behandlungsbeginn und, soweit klinisch angezeigt, während der Behandlung, z.B. bei Auftreten muskulär bedingter Symptome, kontrolliert werden. Wird eine klinisch relevante CK-Erhöpfung festgestellt, muss die Nierenfunktion untersucht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Anleitungen zu Dosisanpassungen oder zum Behandlungsabbruch sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung einer hochgradigen CK-Erhöpfung mittels unterstützender Therapie einschließlich ausreichender Hydratation ist gemäß den üblichen Standards der medizinischen Praxis und Behandlungsleitlinien zu erwägen.

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Die Patienten sind engmaschig im Hinblick auf muskuläre Symptome zu überwachen, wenn Odomzo in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln angewendet wird, die das potenzielle Risiko für muskuläre Toxizitäten erhöhen (z.B. CYP3A4-Inhibitoren, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Fibrinsäurederivate, Penicillamin, Zidovudin, Niacin und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (z.B. entzündlichen Myopathien, Muskeldystrophie, amyotropher Lateralsklerose, spinaler Muskelatrophie) müssen aufgrund des erhöhten Risikos für muskuläre Toxizität engmaschig überwacht werden.

Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler

Odomzo kann embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Auf der Grundlage des Wirkmechanismus hat sich Sonidegib in tierexperimentellen Studien als teratogen und fetotoxisch erwiesen. Frauen, die Odomzo einnehmen, dürfen nicht schwanger sein oder während der Behandlung und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende nicht schwanger werden.

Definitionskriterien für Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Frau im gebärfähigen Alter ist im Rahmen des Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramms (*Odomzo Pregnancy Prevention Programme*) definiert als sexuell reife Frau, die

- zu irgendeinem Zeitpunkt während der letzten 12 Monate eine Menstruation hatte,
- sich keiner Hysterektomie oder beidseitigen Ovarektomie unterzogen hat oder keine medizinisch bestätigte dauerhafte vorzeitige Ovarialinsuffizienz aufweist,
- keinen XY-Genotyp, kein Turner-Syndrom und keine Uterusagenesie aufweist,
- infolge einer Krebstherapie, einschließlich einer Behandlung mit Odomzo, amenorrhöisch wird.

Beratung

Für Frauen im gebärfähigen Alter

Odomzo ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (*Odomzo Pregnancy Prevention Programme*) halten, kontraindiziert. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss über Folgendes aufgeklärt werden und verstanden haben:

- Odomzo besitzt ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind.
- Sie darf Odomzo nicht einnehmen, wenn sie schwanger ist oder eine Schwangerschaft plant.
- Ein Schwangerschaftstest, der von einer medizinischen Fachkraft innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Odomzo durchgeführt werden muss, muss negativ sein.
- Sie muss während der Behandlung monatlich einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, auch wenn sie amenorrhöisch ist.
- Sie darf während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach der letzten Dosis nicht schwanger werden.
- Sie muss in der Lage sein, zuverlässige Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.
- Sie muss 2 empfohlene Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Kontrazeption“ unten und Abschnitt 4.6), während sie Odomzo einnimmt, es sei denn, sie verpflichtet sich, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten (Abstinenz).
- Sie muss ihren Arzt informieren, wenn während der Behandlung oder innerhalb von 20 Monaten nach der letzten Dosis eines der folgenden Ereignisse eintritt:
 - sie wird schwanger oder glaubt aus irgendeinem Grund, schwanger zu sein,
 - die erwartete Menstruationsblutung bleibt aus,
 - sie wendet keine Verhütungsmethode mehr an, es sei denn, sie hätte sich verpflichtet, auf Geschlechtsverkehr zu verzichten (Abstinenz),
 - sie muss die Methode der Schwangerschaftsverhütung wechseln.
- Sie darf während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach der letzten Dosis nicht stillen.

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Für Männer

Sonidegib kann in die Samenflüssigkeit übergehen. Um eine potenzielle Exposition des Fetus während der Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten über Folgendes aufgeklärt werden und müssen verstanden haben:

- Odomzo besitzt ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind, wenn er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau hat.
- Er muss stets die empfohlene Methode der Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Kontrazeption“ unten und Abschnitt 4.6).
- Er muss seinen Arzt informieren, wenn seine Partnerin schwanger wird, während er Odomzo einnimmt, oder innerhalb von 6 Monaten nach seiner letzten Dosis.

Für medizinisches Fachpersonal

Das medizinische Fachpersonal muss die Patienten aufklären, damit diese alle Bedingungen des Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramms (*Odomzo Pregnancy Prevention Programme*) verstehen und akzeptieren.

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende zwei empfohlene Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden, darunter eine hochzuverlässige Methode und eine Barrieremethode (siehe Abschnitt 4.6).

Männer

Männliche Patienten, auch vasktomierte Männer, müssen während der Behandlung mit Odomzo und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Behandlungsende beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin stets ein Kondom (gegebenenfalls mit Spermizid) anwenden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

Schwangerschaftstests

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Odomzo und monatlich während der Behandlung anhand eines Tests überprüft werden, der von einer medizinischen Fachkraft durchgeführt wird. Die Schwangerschaftstests müssen je nach lokaler Verfügbarkeit eine Mindestsensitivität von 25 mIE/ml aufweisen. Sollte eine Schwangerschaft vorliegen, darf keine Behandlung begonnen werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, muss Odomzo sofort abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patientinnen, die während der Behandlung mit Odomzo an Amenorrhö leiden, sollten die monatlichen Schwangerschaftstests während der Behandlung fortgeführt werden.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen für Frauen im gebärfähigen Alter

Die anfängliche Verschreibung und Abgabe von Odomzo muss innerhalb von 7 Tagen nach Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests erfolgen. Die Verschreibung von Odomzo ist auf 30 Behandlungstage zu beschränken, damit für die Fortführung der Behandlung eine neue Verschreibung nötig ist.

Schulungsmaterial

Um den medizinischen Fachkräften und den Patienten zu helfen, eine embryonale und fetale Exposition gegenüber Odomzo zu verhindern, stellt der Inhaber der Zulassung Schulungsmaterialien (*Odomzo Pregnancy Prevention Programme*) zur Verfügung, um auf die potenziellen Risiken, die mit der Anwendung des Arzneimittels verbunden sind, nachdrücklich hinzuweisen.

Blutspende

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Odomzo und nach Behandlungsende mindestens 20 Monate lang kein Blut spenden dürfen.

Samenspende

Männliche Patienten dürfen während der Behandlung mit Odomzo und nach Behandlungsende mindestens 6 Monate lang keinen Samen spenden.

Verfrühtes Schließen der Epiphysenfugen

Bei pädiatrischen Patienten, die mit Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs behandelt worden waren, wurde laut Berichten ein verfrühtes Schließen der Epiphysenfugen beobachtet.

In einigen Fällen setzte sich das Schließen nach dem Absetzen der Medikation fort (siehe Abschnitt 4.8).

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin oder Phenytoin) sollte vermieden werden, da ein Risiko für verringerte Plasmaspiegel und somit für eine verringerte Wirksamkeit von Sonidegib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.5).

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Patienten mit fortgeschrittenem BZK haben ein erhöhtes Risiko, ein cuSCC zu entwickeln. Bei Patienten mit fortgeschrittenem BZK, die Odomzo erhielten, wurden Fälle von cuSCC berichtet. Es wurde nicht untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem cuSCC und der Behandlung mit Odomzo besteht. Daher müssen alle Patienten während der Einnahme von Odomzo routinemäßig überwacht und ein cuSCC gemäß dem Therapiestandard behandelt werden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dieses Arzneimittel nie an eine andere Person weiterzugeben. Jede bei Behandlungsende nicht verwendete Kapsel ist entsprechend den nationalen Anforderungen sofort durch den Patienten zu beseitigen (z.B. durch Rückgabe der Kapseln an seinen Apotheker oder Arzt).

Sonstige Bestandteile

Odomzo Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sonidegib wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Gabe starker Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 kann die Plasmakonzentration von Sonidegib signifikant erhöhen oder vermindern.

Substanzen, die die Plasmakonzentration von Sonidegib erhöhen können

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Sonidegib zusammen mit Ketoconazol (200 mg zweimal täglich über 14 Tage), einem starken CYP3A-Inhibitor, zu einem 2,25-fachen Anstieg der AUC und einem 1,49-fachen Anstieg der C_{max} von Sonidegib, verglichen mit Sonidegib allein. Auf Basis von Simulationen führt eine längere Dauer der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. länger als 14 Tage) zu einer noch stärkeren Veränderung der Exposition gegenüber Sonidegib. Falls eine gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors erforderlich ist, sollte die Sonidegib-Dosis auf 200 mg jeden zweiten Tag gesenkt werden. Starke CYP3A-Inhibitoren umfassen, sind aber nicht begrenzt auf Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Nefazodon. Die Patienten sind sorgfältig im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen, wenn einer dieser Wirkstoffe zusammen mit Sonidegib angewendet wird.

Substanzen, die die Plasmakonzentration von Sonidegib senken können

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Sonidegib zusammen mit Rifampicin (600 mg täglich über 14 Tage), einem starken CYP3A-Induktor, zu einer Verminderung der AUC von Sonidegib um 72 % und der C_{max} um 54 %, verglichen mit der Gabe von Sonidegib allein. Die gleichzeitige Gabe von Sonidegib und starken CYP3A-Induktoren führt zur Senkung der Plasmakonzentration von Sonidegib. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden; dies umfasst, ist aber nicht begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Wenn ein starker CYP3A4-Induktor zusammen mit Sonidegib angewendet werden muss, sollte die Erhöhung der Tagesdosis von Sonidegib auf 400-800 mg in Erwägung gezogen werden. Auf der Basis pharmakokinetischer Daten sollte mit dieser Dosis Sonidegib die AUC voraussichtlich wieder auf den ohne Induktoren zu messenden Bereich eingestellt werden können, wenn die gleichzeitige Behandlung mit dem Induktor nicht länger als 14 Tage andauert. Eine längere gleichzeitige Behandlung mit einem Induktor wird nicht empfohlen, da die Exposition mit Sonidegib gesenkt wird und dies die Wirksamkeit beeinträchtigen kann. Nach Absetzen des starken Induktors ist Sonidegib wieder in der Dosis anzuwenden, die vor der Behandlung mit dem starken Induktor gegeben wurde.

Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Veränderung der Exposition von Sonidegib (eine Abnahme der AUC bzw. der C_{max} um 32 % bzw. 38 %) nach gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 200 mg Odomzo und 40 mg Esomeprazol (einem Protonenpumpeninhibitor) täglich über sechs Tage bei gesunden Probanden. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Interaktion klinisch signifikant ist.

Wirkung von Sonidegib auf andere Arzneimittel

Sonidegib ist *in vitro* ein kompetitiver Inhibitor von CYP2B6 und CYP2C9. Die Ergebnisse einer Arzneimittel-Interaktionsstudie bei Krebspatienten belegen allerdings, dass die systemische Exposition gegenüber Bupropion (einem CYP2B6-Substrat) und Warfarin (einem CYP2C9-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung von Sonidegib unverändert ist. Außerdem ist Sonidegib ein Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) (IC₅₀ ~1,5µM). Patienten, die gleichzeitig Substrate der BCRP-Transporter anwenden, sind sorgfältig im Hinblick auf Nebenwirkungen zu überwachen. Substrate von BCRP mit einer geringen therapeutischen Breite (z.B. Methotrexat, Mitoxantron, Irinotecan, Topotecan) sind zu vermeiden.

Substanzen, die muskuläre bedingte Nebenwirkungen verstärken könnten

Aufgrund der überlappenden Toxizitäten besteht für Patienten, die Odomzo zusammen mit Arzneimitteln einnehmen, die bekanntermaßen das Risiko für Toxizitäten auf die Muskulatur erhöhen, möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung muskulär bedingter Nebenwirkungen. Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen. Eine Dosisanpassung sollte erwogen werden, wenn muskuläre Symptome auftreten.

In der pivotalen Phase-II-Studie nahmen 12 (15,2 %) der mit 200 mg Odomzo behandelten Patienten begleitend HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein (9 Patienten nahmen Pravastatin und 3 Patienten nahmen kein Pravastatin, sondern andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein, darunter Rosuvastatin und Simvastatin). Sieben dieser Patienten (58,3 %) entwickelten muskuläre Symptome bis Schweregrad 1, wohingegen 43 Patienten (64,1 %), die keine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einnahmen, Symptome bis Schweregrad 3 aufwiesen. Keiner der Patienten, die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einnahmen, zeigte CK-Erhöhungen der Schweregrade 3/4, im Gegensatz zu 6 Patienten (9,0 %), die keine HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren einnahmen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Bioverfügbarkeit von Sonidegib ist in Verbindung mit Nahrungsmitteln erhöht (siehe Abschnitt 5.2). Odomzo muss mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit und mindestens eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit eingenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Da mit Sonidegib ein Risiko für embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler verbunden ist, dürfen Frauen, die Odomzo einnehmen, nicht schwanger sein oder während der Behandlung und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende schwanger werden (siehe Abschnitt 4.4).

Odomzo ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Odomzo Schwangerschaftsverhütungsprogramm (*Odomzo Pregnancy Prevention Programme*) halten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Schwangerschaft oder ausbleibender Regelblutung

Wenn die Patientin schwanger wird, ihre Regelblutung ausbleibt oder sie aus einem anderen Grund vermutet, dass sie schwanger sein könnte, muss sie umgehend ihren behandelnden Arzt informieren.

Ein anhaltendes Ausbleiben der Menstruation muss während einer Behandlung mit Odomzo als Hinweis für eine Schwangerschaft angesehen werden, bis eine medizinische Bewertung und Bestätigung vorliegt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen in der Lage sein, zuverlässige Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Sie müssen während der Therapie mit Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach der letzten Dosis zwei empfohlene Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden, darunter eine hochzuverlässige Methode und eine Barrieremethode. Frauen im gebärfähigen Alter, deren Monatsblutungen unregelmäßig auftreten oder aufgehört haben, müssen alle Ratschläge zur zuverlässigen Schwangerschaftsverhütung befolgen.

Männer

Es ist nicht bekannt, ob Sonidegib im Sperma enthalten ist. Männer dürfen während der Behandlung mit Odomzo und über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Behandlungsende kein Kind zeugen und keinen Samen spenden. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten, auch vasktomierte Männer, während der Einnahme von Odomzo und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin immer ein Kondom (gegebenenfalls mit Spermizid) anwenden.

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Es werden folgende hochzuverlässige Verhütungsmethoden empfohlen

- * Tubensterilisation
- * Vasektomie
- * Intrauterinpeessar (IUP)

Es werden folgende Barrieremethoden empfohlen

- * Kondome für den Mann (gegebenenfalls mit Spermizid)
- * Diaphragma (gegebenenfalls mit Spermizid)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sonidegib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Teratogenität und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Odomzo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sonidegib in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Potenzials von Sonidegib für schwere Nebenwirkungen, wie schwere Entwicklungsstörungen, bei gestillten Neugeborenen/Kindern, dürfen Frauen während der Behandlung mit Odomzo und über einen Zeitraum von 20 Monaten nach Behandlungsende nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Daten bei Ratten und Hunden weisen darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Odomzo irreversibel beeinträchtigt werden kann (siehe Abschnitt 5.3). Zusätzlich wurde in klinischen Studien Amenorrhö bei Frauen im gebärfähigen Alter beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung mit Odomzo sind deshalb mit Frauen im gebärfähigem Alter Strategien zum Erhalt der Fertilität zu diskutieren.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Odomzo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der pivotalen Phase-II-Studie wurde die Sicherheit von Odomzo an insgesamt 229 erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BZK beurteilt. Die Patienten wurden mit 200 mg Odomzo täglich (n=79) oder mit 800 mg Odomzo täglich (n=150) behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 11,0 Monate für Patienten, die mit Odomzo in der empfohlenen Dosis von 200 mg behandelt wurden (Bereich 1,3 bis 41,3 Monate). Ein Todesfall trat während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis entweder bei Patienten mit metastasiertem BZK oder lokal fortgeschrittenem BZK auf, die 200 mg Odomzo einnahmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 10 % der mit 200 mg Odomzo behandelten Patienten auftraten, waren Muskelkrämpfe, Alopezie, Dysgeusie, Fatigue-Syndrom, Übelkeit, muskuloskeletale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsabnahme, verminderter Appetit, Myalgie, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen, Erbrechen und Pruritus.

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3/4, die bei ≥ 2 % der mit 200 mg Odomzo behandelten Patienten auftraten, waren Fatigue-Syndrom, Gewichtsabnahme und Muskelkrämpfe.

Die gemeldeten Nebenwirkungen (Tabelle 2) traten häufiger bei Patienten auf, die 800 mg Odomzo einnahmen, als bei Patienten, die 200 mg Odomzo erhielten, mit Ausnahme von muskuloskeletalen Schmerzen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen und Pruritus. Dasselbe galt für Nebenwirkungen mit Schweregrad 3/4, mit Ausnahme von Fatigue-Syndrom.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen für die empfohlene Dosis aus der pivotalen klinischen Phase-II-Studie (Table 2) sind nach den Systemorganklassen gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) in der Version 18 aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst angegeben werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Außerdem basieren die entsprechenden Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung auf der folgenden Konvention (CIOMS III): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 In der pivotalen Phase-II-Studie beobachtete Nebenwirkungen

Primäre Systemorganklasse Bevorzugter Begriff	Häufigkeit aller Schweregrade 200 mg
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Verminderter Appetit	Sehr häufig
Dehydratation	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Dysgeusie	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig
Abdominalschmerzen	Sehr häufig
Erbrechen	Sehr häufig
Dyspepsie	Häufig
Obstipation	Häufig
Gastroösophageale Refluxkrankheit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Alopezie	Sehr häufig
Pruritus	Sehr häufig
Hautausschlag	Häufig
Unnormales Haarwachstum	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Muskelkrämpfe	Sehr häufig
Muskuloskeletale Schmerzen	Sehr häufig
Myalgie	Sehr häufig
Myopathie [Muskelermüdung und Muskelschwäche]	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Amenorrhö*	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Fatigue-Syndrom	Sehr häufig
Schmerzen	Sehr häufig
Untersuchungen	
Gewichtsabnahme	Sehr häufig
* Unter den 79 Patienten, die 200 mg Odomzo erhielten, waren fünf gebärfähige Frauen. Unter diesen Frauen wurde Amenorrhö bei einer Patientin (20 %) beobachtet.	

Klinisch relevante Laborwertabweichungen

Die am häufigsten gemeldeten Laborwertabweichungen mit Schweregrad 3/4, die mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ bei Patienten auftraten, die 200 mg Odomzo erhielten, waren ein Anstieg der Lipase und ein Anstieg des CK-Spiegels im Blut (Tabelle 3).

Tabelle 3 Auffällige Laborwerte*

Labortest	Häufigkeit aller Schweregrade 200 mg
Hämatologische Parameter	
Vermindertes Hämoglobin	Sehr häufig
Verminderte Zahl von Lymphozyten	Sehr häufig
Biochemische Parameter	
Erhöhtes Serum-Kreatinin	Sehr häufig
Erhöhte Serum-Kreatinphosphokinase (CK)	Sehr häufig
Erhöhter Blutzuckerspiegel	Sehr häufig
Erhöhte Lipase	Sehr häufig
Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)	Sehr häufig
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST)	Sehr häufig
Erhöhte Amylase	Sehr häufig
* Basierend auf dem schlechtesten Laborwert nach der Behandlung, unabhängig vom Ausgangswert, Klassifikation gemäß CTCAE Version 4.03	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Muskulär bedingte Nebenwirkungen einschließlich CK-Erhöhung

Muskeltoxizität ist die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung, die von Patienten, die eine Therapie mit Sonidegib erhielten, berichtet wurde, wobei man annimmt, dass es sich um einen Klasseneffekt der Hedgehog-(Hh-)Signalweg-Inhibitoren handelt. In der pivotalen Phase-II-Studie waren Muskelkrämpfe die häufigsten „muskulär bedingten“ Nebenwirkungen. Sie wurden von einem geringeren Anteil der Patienten in der mit 200 mg Odomzo behandelten Gruppe (54 %) als in der mit 800 mg Odomzo behandelten Gruppe (69 %) angegeben.

Ein Anstieg des CK-Spiegels im Blut mit Schweregrad 3/4 wurde von 8 % der mit 200 mg Odomzo behandelten Patienten berichtet. Die Mehrzahl der Patienten, die CK-Erhöhungen mit Schweregrad 2 oder höher aufwiesen, entwickelten vor der CK-Erhöhung bereits muskuläre Symptome. Bei diesen Patienten setzte der Anstieg der Laborwerte für CK auf einen Schweregrad von 2 und höher nach einer medianen Zeit von 12,9 Wochen (Bereich 2 bis 39 Wochen) nach Beginn der Therapie mit Odomzo ein und klang nach einer medianen Zeit von 12 Tagen (95%-KI 8 bis 14 Tage) wieder ab (Normalisierung oder Schweregrad 1).

Ein mit 200 mg Odomzo behandelter Patient zeigte muskuläre Symptome und CK-Erhöhungen auf über 10x ONG und benötigte intravenöse Flüssigkeitsgaben, verglichen mit 6 Patienten, die 800 mg Odomzo erhielten.

In der pivotalen Phase-II-Studie wurden keine gemeldeten Fälle von Rhabdomyolyse bestätigt (definiert als ein CK-Spiegel erhöht um das > 10-Fache gegenüber dem Wert vor der Behandlung oder dem Wert bei Behandlungsbeginn oder ein CK-Spiegel von > 10x ONG, wenn kein Wert bei Behandlungsbeginn vorliegt, plus einem 1,5-fachen Anstieg des Serum-Kreatinins gegenüber dem Wert vor der Behandlung oder dem Wert bei Behandlungsbeginn). In einer nicht pivotalen Studie wurde jedoch ein gemeldeter Fall eines mit 800 mg Odomzo behandelten Patienten bestätigt.

Amenorrhö

In der pivotalen Phase-II-Studie entwickelten 2 (14,3 %) von 14 Frauen im gebärfähigen Alter (einschließlich mittels Tubenligatur sterilisierter Frauen im gebärfähigen Alter) eine Amenorrhö unter der Behandlung mit 200 mg oder 800 mg Odomzo einmal täglich.

Pädiatrische Population

Die Bewertung der Sicherheit in der pädiatrischen Population basiert auf Daten von 16 erwachsenen und 60 pädiatrischen Patienten aus der Studie CLDE225X2104 sowie 16 erwachsenen und 2 pädiatrischen Patienten aus der Studie CLDE225C2301. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Sonidegib in der Studie X2104 betrug 97 Tage (Spanne von 34 bis 511 Tagen) bei erwachsenen Patienten und 55 Tage (Spanne von 2 bis 289 Tagen) bei pädiatrischen Patienten. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Sonidegib in der Studie C2301 betrug 2,8 Monate (Spanne von 0,4 bis 33,2 Monaten) bei erwachsenen Patienten und 3,5 Monate (Spanne von 1,3 bis 5,7 Monaten) bei pädiatrischen Patienten.

Die in den Studien C2301 und X2104 bei Erwachsenen beobachtete Toxizität von Sonidegib stand im Einklang mit der bereits von erwachsenen Patienten mit Basalzellkarzinom bekannten behandlungsbezogenen Toxizität. Die bei pädiatrischen Patienten berichtete Sonidegib-bedingte Toxizität war vergleichbar mit den Ergebnissen bei Erwachsenen, ausgenommen einer geringeren Häufigkeit von Muskeltoxizität (z.B. erhöhte CK-Werte bei 16,7 % der pädiatrischen Patienten im Vergleich zu 50 % der Erwachsenen in der Studie X2104) und der Beobachtung von Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung, besonders bei längerer Exposition (berichtet als Schädigung der Epiphysenfuge oder Phalanx, subchondrale Flächenverdichtung der Wachstumszone im Knie, Schädigung der distalen Femurepiphyse, Chondropathie und Zahnbruch).

Verfrühtes Schließen der Epiphysenfugen

Bei pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Sonidegib behandelt worden waren, wurden drei Fälle von Störungen der Epiphysenfuge (ein Fall eines Knorpelschadens, ein Fall von Epiphysenstörung und ein Fall einer Epiphysenfraktur) berichtet, aber der kausale Zusammenhang mit Sonidegib kann nicht schlüssig festgestellt werden. Bei pädiatrischen Patienten, die mit Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs behandelt worden waren, wurde laut Berichten ein verfrühtes Schließen der Epiphysenfugen beobachtet. Odomzo sollte nicht bei pädiatrischen Patienten eingesetzt werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen von Dosisescalationsstudien wurde Odomzo in Dosen bis 3000 mg oral einmal täglich gegeben. In allen Fällen einer Überdosierung sind die Patienten sorgfältig im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen und entsprechende unterstützende Maßnahmen zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX48

Wirkmechanismus

Sonidegib ist ein oral bioverfügbarer Inhibitor des Hh-Signalweges. Es bindet an Smoothed (Smo), ein G-Protein-gekoppeltes Rezeptor-artiges Molekül, das den Hedgehog-Signalübertragungsweg (Hh-Signalübertragungsweg) positiv reguliert und letztlich Gliom-assoziierte onkogene (GLI-)Transkriptionsfaktoren aktiviert und freisetzt, welche die Transkription von Hh-Target-Genen induzieren, die an der Proliferation, Differenzierung und dem Überleben beteiligt sind. Ein aberranter Hh-Übertragungsweg wurde mit der Pathogenese verschiedener Tumorarten, einschließlich Basalzellkarzinom (BZK), in Zusammenhang gebracht. Sonidegib gebunden an Smo hemmt den Hh-Übertragungsweg und daher die Signalübertragung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Plasmakonzentration von Sonidegib und der Verlängerung des QTc-Intervalls zeigte, dass die Obergrenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die QTc-Verlängerung bei C_{max} im Steady-State für die Tagesdosen von 800 mg unter 5 ms betrug, wodurch sich im Vergleich zur empfohlenen Dosis von 200 mg eine 2,3-fache Plasmaexposition ergibt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Odomzo in therapeutischen Dosen eine klinisch signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls bewirkt. Darüber hinaus waren höhere als die mit therapeutischen Dosen erzielbaren Plasmakonzentrationen von Sonidegib nicht mit lebensbedrohenden Herzrhythmusstörungen oder Torsades de Pointes assoziiert.

Das Tumoransprechen erwies sich im Dosisbereich von 200 mg bis 800 mg als unabhängig von der Dosis Odomzo oder der Plasmakonzentration.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde Phase-II-Studie mit Odomzo in zwei Dosisstufen (200 mg oder 800 mg einmal täglich) durchgeführt, an der 230 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) (n=194) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) (n=36) teilnahmen. Von diesen 230 Patienten hatten 16 eine Diagnose eines Gorlin-Syndroms (15 laBCC und 1 mBCC). Erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit laBCC oder mBCC, die nicht als Kandidaten für eine Strahlentherapie, Operation oder andere lokale Therapien in Frage kamen, erhielten nach Randomisierung entweder 200 mg oder 800 mg Odomzo täglich bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate nach mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1 bei Patienten mit mBCC, die zentral beurteilt wurde. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Tumoransprechen und das progressionsfreie Überleben (PFS) nach mRECIST bei Patienten mit laBCC und RECIST 1.1 bei Patienten mit mBCC gemäß einer zentralen Beurteilung.

Für Patienten mit laBCC wurde das zusammengefasste Gesamtansprechen (*Composite Overall Response*) vom Independent Review Committee (IRC) unter Einbeziehung zentral beurteilter MRT-Bilder, digitaler klinischer Fotografien und der Histopathologie nach mRECIST ermittelt. Jedesmal, wenn eine Beurteilung des Ansprechens durch das Vorliegen von Ulzerationen, Zysten oder Narbenbildung/Fibrose verhindert wurde, wurden beim laBCC mehrere Stanzbiopsieproben entnommen. Das Tumoransprechen im MRT wurde nach RECIST 1.1 beurteilt. Das Ansprechen anhand der digitalen klinischen Fotografien wurde nach den adaptierten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beurteilt [partielleres Ansprechen (PR): Verminderung der Summe der Produkte der Längs- und Querdurchmesser (SPD) einer Läsion um ≥ 50 %; vollständiges Ansprechen (CR): Verschwinden aller Läsionen; Krankheitsprogression: Zunahme der SPD der Läsionen um ≥ 25 %]. Für das zusammengefasste vollständige Ansprechen (*Composite Complete Response*) mussten alle bildgebenden Verfahren, die für eine Beurteilung herangezogen wurden, die Abwesenheit eines Tumors nachweisen.

Von 230 randomisierten Patienten wurden 79 Patienten der Behandlung mit 200 mg Odomzo zugewiesen. Von diesen 79 Patienten waren 66 (83,5 %) Patienten mit laBCC (37 [46,8 %] mit aggressiver Histologie und 29 [36,7 %] mit nicht-aggressiver Histologie) und 13 (16,5 %) waren Patienten mit mBCC. Das mediane Alter aller Patienten, die 200 mg Odomzo erhielten, lag bei 67 Jahren (59,5 % waren älter als 65 Jahre), 60,8 % waren männlich und 89,9 % Kaukasier.

Die Mehrzahl der Patienten (laBCC 74 %, mBCC 92 %) hatte Vortherapien erhalten, einschließlich operative Eingriffe (laBCC 73 %, mBCC 85 %), Strahlentherapie (laBCC 18 %, mBCC 54 %) und antineoplastische Therapien (laBCC 23 %, mBCC 23 %).

Die wichtigsten wirksamkeitsbezogenen Ergebnisse gemäß der zentralen Beurteilung und der Beurteilung durch den örtlichen Prüfarzt werden in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4 Übersicht über die Wirksamkeit gemäß der zentralen Beurteilung und der Beurteilung durch den lokalen Prüfarzt für das FAS^a

	Odomzo 200 mg Zentral IaBCC N=66	Lokaler Prüfarzt IaBCC N=66
Objektive Ansprechrate, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95%-KI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
Bestes Gesamtansprechen, n (%)		
Vollständiges Ansprechen	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Partielles Ansprechen	34 (51,5)	41 (62,1)
Krankheitsstabilisierung	23 (34,8)	13 (19,7)
Krankheitsprogression	1 (1,5)	1 (1,5)
Unbekannt	5 (7,6)	5 (7,6)
Zeit bis zum Tumoransprechen		
Median	4,0	2,5
95%-KI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
Dauer des Ansprechens		
Anzahl Ereignisse*	11	22
Anzahl zensiert	26	25
Median (Monate)	26,1	15,7
95%-KI	(NB)	(12,0; 20,2)
Wahrscheinlichkeit Ereignisfreiheit (%), (95%-KI)		
6 Monate	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 Monate	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 Monate	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse*	16	28
Anzahl zensiert	50	38
Median (Monate)	22,1	19,4
95%-KI	(NB)	(16,6; 23,6)
Wahrscheinlichkeit Progressionsfreies Überleben (%), (95%-KI)		
6 Monate	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 Monate	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)

a Zum *Full-Analysis-Set* zählten alle randomisierten Patienten (*Intent-to-treat-Population*).

b Ausschließliche Verwendung einer negativen Histologie zur Definition eines vollständigen Ansprechens (CR) bei Patienten, die mindestens ein partielles Ansprechen (PR) mit anderen Methoden (MRT oder Fotografie) zeigten, führte zu einer vollständigen Ansprechrate (CR) von 21,2 %.

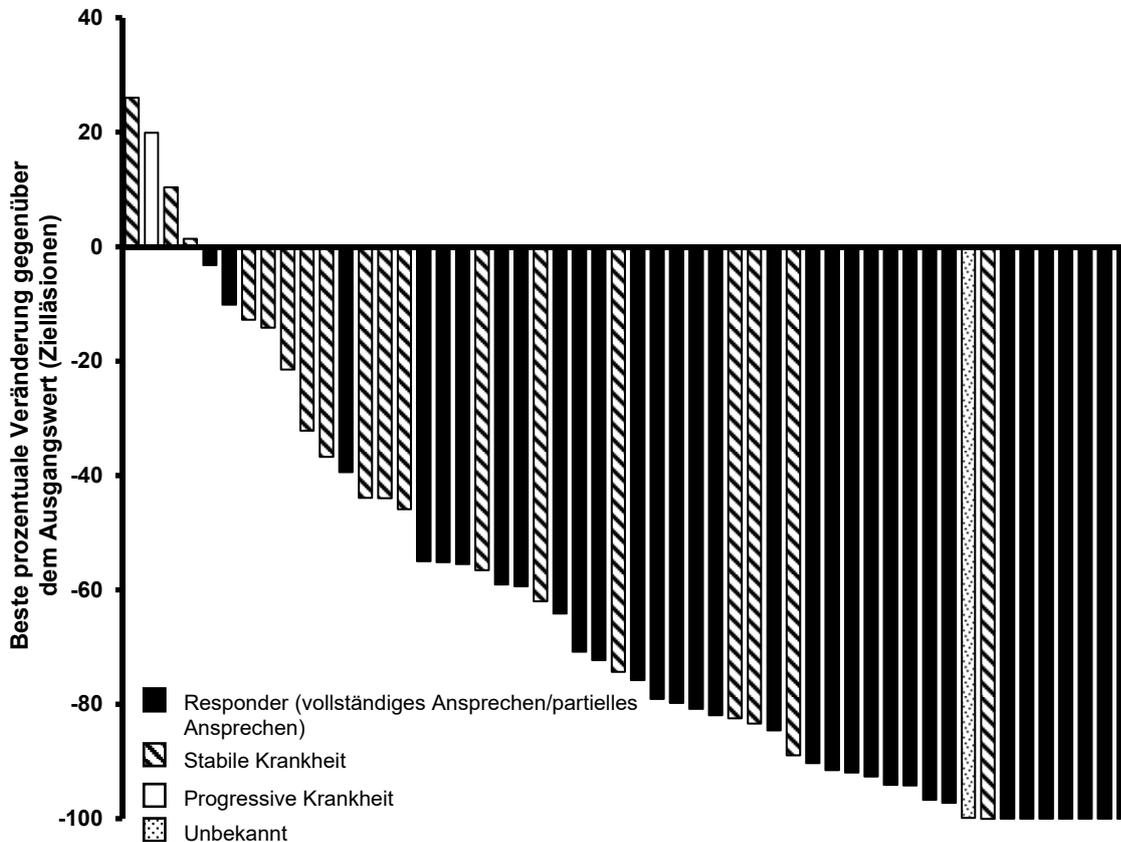
* „Ereignis“ bezieht sich auf Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.

FAS: *Full-Analysis-Set*

KI: Konfidenzintervall

NB: nicht bestimmbar

Abbildung 1 Beste Veränderung der Zielläsionen von Patienten mit laBCC gegenüber dem Ausgangswert gemäß der zentralen Beurteilung für das FAS



Als exploratorischer Endpunkt wurden Patientenbefragungen (*Patient-Reported Outcomes*) ausgewertet. Dabei kamen der EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) und das zugehörige, für Tumoren im Kopf- und Halsbereich spezifische Modul (H&N35) zum Einsatz.

Die Mehrzahl der Patienten gab eine Aufrechterhaltung und/oder Besserung ihrer krankheitsbedingten Symptome, Funktionsfähigkeit und ihres Gesundheitszustands an. Die anhand der vorgegebenen PRO-Skalen bestimmte Zeit bis zur Verschlechterung (entsprechend einer Verschlechterung um > 10 Punkte ohne nachfolgende Besserung) spiegelte im Wesentlichen das geschätzte PFS wider.

In der pivotalen Studie brachen 29,1% der Patienten die Teilnahme wegen meist leichter bis moderater Nebenwirkungen ab (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Odomzo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Basalzellkarzinomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sonidegib wurde in zwei klinischen Studien mit insgesamt 62 pädiatrischen Patienten untersucht. In der Studie CLDE225X2104, einer Phase-I/II-Studie, wurde Sonidegib bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Medulloblastom oder anderen, möglicherweise auf eine abnorme Aktivierung des Hedgehog-(Hh)-Signalwegs zurückzuführenden Tumoren und erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Medulloblastom untersucht. Bei der Studie CLDE225C2301 handelte es sich um eine multizentrische, nicht verblindete Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Verabreichung von Sonidegib bei Patienten mit rezidiviertem SHH-Medulloblastom. Die Ergebnisse zeigen fehlende signifikante Wirksamkeit trotz der auf das SHH-Medulloblastom fokussierten Anreicherungsstrategie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Gabe einer Einzeldosis Odomzo (100 mg bis 3.000 mg) außerhalb der Mahlzeiten an Patienten mit Krebserkrankungen lag die mediane Zeit bis zur Höchstkonzentration (T_{max}) bei 2 bis 4 Stunden. Sonidegib zeigte über den Dosisbereich von 100 mg bis 400 mg eine dosisproportionale Zunahme der AUC und C_{max} , oberhalb von 400 mg jedoch eine weniger als dosisproportionale Zunahme. Auf Grundlage der pharmakokinetischen Populationsanalyse ergaben sich keine Hinweise auf eine Veränderung der Clearance bei mehrmaliger Gabe, und die geschätzte Akkumulation im Steady-State betrug unabhängig von der Dosis das 19-Fache. Die Steady-State-Konzentration wurde etwa 4 Monate nach Beginn der Behandlung mit Sonidegib erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration (C_{trough}) für 200 mg betrug bei Krebspatienten im Steady-State 830 ng/ml (Bereich 200 bis 2.400 ng/ml). Im Vergleich zum nüchternen Zustand waren die C_{max} und die AUC von 800 mg Odomzo um das 7,8- bzw. 7,4-Fache erhöht, wenn die Dosis zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit gegeben wurde. Im Vergleich zum nüchternen Zustand waren die C_{max} und die AUC von Odomzo 200 mg um das 2,8- bzw. 3,5-Fache erhöht, wenn die Dosis zusammen mit einer leichten Mahlzeit gegeben wurde. Im Vergleich zum nüchternen Zustand waren die C_{max} und die AUC von Odomzo 200 mg um das 1,8- bzw. 1,6-Fache erhöht, wenn 2 Stunden vor der Anwendung eine mäßig fettreiche Mahlzeit eingenommen wurde. Die Einnahme einer mäßig fettreichen Mahlzeit 1 Stunde nach der Anwendung von Odomzo 200 mg lieferte im Vergleich zum nüchternen Zustand eine ähnliche Exposition.

Verteilung

Auf der Grundlage einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 351 Patienten, die orale Dosen Odomzo im Dosisbereich von 100 mg bis 3.000 mg erhielten, lag das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}/F) bei 9170 Litern. Die Steady-State-Konzentration von Sonidegib in der Haut war 6-fach höher als im Plasma.

Sonidegib wurde *in vitro* in hohem Maße (> 97 %) an humane Plasmaproteine gebunden (humanes Serum-Albumin und saures alpha-1-Glykoprotein) und die Bindung erwies sich im Bereich von 1 ng/ml bis 2.500 ng/ml als nicht konzentrationsabhängig.

Auf Basis von *In-vitro*-Daten ist Sonidegib kein Substrat von P-gp, BCRP oder Multiresistenzprotein 2 (MRP2). Sonidegib bewirkte in klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung von apikalen Effluxtransportern, P-gp oder MRP2, der hepatisch exprimierten Aufnahmetransporter OATP1B1 oder OATP1B3, der renalen Transportproteine für organische Anionen OAT1 und OAT3 oder der Transportproteine für organische Kationen OCT1 oder OCT2.

Biotransformation

Sonidegib wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Unverändertes Sonidegib machte 36 % der zirkulierenden Radioaktivität aus. Der im Plasma nachgewiesene zirkulierende Hauptmetabolit (45 % der Ausgangsexposition) ist das pharmakologisch inaktive Hydrolyseprodukt von Sonidegib. Alle Metaboliten wurden im Vergleich zu Sonidegib als 4 bis 90-fach weniger potent erachtet.

Elimination

Sonidegib und seine Metaboliten werden in erster Linie über die Leber eliminiert, wobei 93,4 % der gegebenen Dosis in den Fäzes und 1,95 % im Urin wiedergefunden wurden. Unverändertes Sonidegib in den Fäzes entsprach 88,7 % der gegebenen Dosis und war im Urin nicht nachweisbar. Die anhand populationspharmakokinetischem Modell geschätzte Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Sonidegib betrug etwa 28 Tage.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Sonidegib wurde bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A; n=8), mittelschwerer (Child-Pugh Klasse B; n=8) oder schwerer (Child-Pugh Klasse C; n=9) Leberfunktionsstörung und bei 8 gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Die C_{max} von Sonidegib nach einer oralen Einzeldosis von 800 mg war bei leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung um 20 %, 21 % bzw. 60 % niedriger als bei normaler Leberfunktion. Die AUC_{inf} von Sonidegib war um 40 %, 22 % bzw. 8 % verringert. Die AUC_{last} war bei leichter Leberfunktionsstörung um 35 % vermindert, bei mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 14 % höher und bei schwerer Leberfunktionsstörung um 23 % vermindert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die systemische Exposition von Sonidegib wurden bisher nicht untersucht. Da Sonidegib nicht über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Veränderung der systemischen Exposition zu erwarten. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 27 ml/min) auf die scheinbare Clearance (CL/F) von Sonidegib. Dies deutet darauf hin, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Auswirkungen des Lebensalters, Körpergewichts und Geschlechts

Pharmakokinetische Populationsanalysen ergaben keine klinisch relevanten Auswirkungen des Lebensalters (getesteter Bereich 20-93 Jahre, Mittel 61 Jahre), Körpergewichts (getesteter Bereich 42-181 kg, Mittel 77 kg), Geschlechts oder der Kreatinine-Clearance (getesteter Bereich 27,3-290 ml/min, Mittel 92,9 ml/min) auf die systemische Exposition von Sonidegib.

Auswirkungen der ethnischen Herkunft

Die C_{max} und AUC_{inf} für eine Einzeldosis von 200 mg Sonidegib waren bei gesunden Japanern 1,56- bzw. 1,68-fach höher als bei westlichen gesunden Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sonidegib wurde an Ratten und Hunden untersucht.

Allgemeine Toxikologie

Die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Sonidegib kann auf den pharmakologischen Wirkmechanismus zurückgeführt werden, der entwicklungsphysiologische Signalwege betrifft und bei Ratten und Hunden einen ähnlichen Effekt hat. Die meisten Auswirkungen zeigten sich nahe der beim Menschen vorgesehenen Exposition. Zu den Auswirkungen, die bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet wurden, zählen der Schluss der Knochenwachstumsfugen, Auswirkungen auf das Zahnwachstum, Auswirkungen auf den männlichen und weiblichen Fortpflanzungstrakt, Atrophie der Haarfollikel mit Alopezie, gastrointestinale Toxizität mit Gewichtsabnahme und Auswirkungen auf die Lymphknoten. Bei Expositionen, die deutlich über der klinischen Exposition liegen, war die Niere ein weiteres Zielorgan.

Karzinogenese und Mutagenese

Studien zur Karzinogenese wurden mit Sonidegib nicht durchgeführt, aber Sonidegib zeigte bei *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Studien keine Genotoxizität.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Sonidegib erwies sich bei Kaninchen als fetotoxisch, erkennbar an Fehlgeburten und/oder der vollständigen Resorption der Feten, sowie als teratogen, indem es bereits bei sehr geringer Exposition schwere Missbildungen hervorrief. Zu den teratogenen Wirkungen zählten Fehlbildungen der Wirbelsäule, der distalen Gliedmaßen und der Finger/Zehen sowie schwere kraniofaziale Missbildungen und andere schwere Mittelliniendefekte. Bei Kaninchen wurde auch bereits bei sehr geringer maternaler Exposition Fetotoxizität beobachtet. Die Fertilität weiblicher Ratten war bereits bei geringer Exposition beeinträchtigt. Bei mit Sonidegib behandelten männlichen Ratten hatte eine Exposition, die etwa dem 2-Fachen der klinischen Exposition entsprach, keinen Einfluss auf die männliche Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Crospovidon (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Poloxamer (188)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-oxid (E172, rot)
Titandioxid (E171)

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172, schwarz)
Propylenglycol (E1520)
Schellack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 x 1 Hartkapsel in perforierten PCTFE/PVC/Alu-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Jede Packung enthält entweder 10 oder 30 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Örtlicher Vertreter

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201, GIZ 1
51377 Leverkusen
Tel.: +49-214-40399-0
Fax: +49-214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 14. August 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.05.2020

Odomzo® 200 mg Hartkapseln



10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

V04-00