

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Odomzo 200 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 200 mg sonidegib (som fosfat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 38,6 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Ugennemsigtig lyserød hård kapsel indeholdende hvidt til næsten hvidt pulver med granulat, der er præget med "NVR" med sort blæk på overdelen og "SONIDEGIB 200MG" med sort blæk på underdelen.

Kapslen har størrelsen "Størrelse #00" (mål 23,3 x 8,53 mm).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Odomzo er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent basalcellecarcinom (BCC), som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.

### 4.2 Dosering og administration

Odomzo bør kun ordineres af en speciallæge med erfaring i behandling af den godkendte indikation eller under dennes tilsyn.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 200 mg sonidegib indtaget oralt.

Behandlingen skal fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlige virkning, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

#### Dosisjusteringer ved forhøjet kreatinkinase (CK) og muskelrelaterede bivirkninger

Midlertidig dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion af Odomzo-behandlingen kan være nødvendig ved forhøjet CK og muskelrelaterede bivirkninger.

Tabel 1 opsummerer anbefalingerne for dosisafbrydelse og/eller dosisreduktion af Odomzo-behandling ved håndtering af symptomatisk forhøjet CK og muskelrelaterede bivirkninger (såsom myalgi, myopati og/eller spasmer).

**Tabel 1    Anbefalede dosisjusteringer og håndtering ved symptomatisk forhøjet CK og muskelrelaterede bivirkninger**

Sværhedsgrad af forhøjet CK	Dosisjusteringer* og behandlingsanbefalinger
Grad 1 [Forhøjet CK >ULN - 2,5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsæt behandlingen ved samme dosis og monitorér CK-værdier ugentligt indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau og derefter månedligt. Monitorér muskelsymptomer for ændringer indtil bedring til <i>baseline</i>.</li> <li>• Kontrollér nyrefunktionen (serumkreatinin) regelmæssigt og sørg for, at patienten er tilstrækkeligt hydreret.</li> </ul>
Grad 2 <b>uden</b> nedsat nyrefunktion (serum-Cr ≤ ULN) [Forhøjet CK >2,5 x ULN - 5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandlingen og monitorér CK-værdierne ugentligt indtil bedring til <i>baseline</i>-niveau.</li> <li>• Monitorér muskelsymptomer for ændringer indtil bedring til <i>baseline</i>. Når der er opnået bedring, genoptages behandlingen ved samme dosisniveau, og CK måles månedligt derefter.</li> <li>• Kontrollér nyrefunktionen (serumkreatinin) regelmæssigt og sørg for, at patienten er tilstrækkeligt hydreret.</li> <li>• Hvis symptomerne vender tilbage, afbrydes behandlingen indtil bedring til <i>baseline</i>. Genoptag sonidegib med 200 mg hver anden dag og følg de samme monitoreringsanbefalinger. Hvis symptomerne varer ved trods dosering hver anden dag, skal seponering af behandlingen overvejes.</li> </ul>
Grad 3 eller 4 <b>uden</b> nedsat nyrefunktion (serum-Cr ≤ ULN) [Grad 3 (forhøjet CK >5 x ULN - 10 x ULN)] [Grad 4 (forhøjet CK >10 x ULN)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandlingen og monitorér CK-værdierne ugentligt indtil bedring til <i>baseline</i>. Monitorér muskelsymptomer for ændringer indtil bedring til <i>baseline</i>.</li> <li>• Kontrollér nyrefunktionen (serumkreatinin) regelmæssigt og sørg for, at patienten er tilstrækkeligt hydreret.</li> <li>• Ved <b>ikke-nedsat</b> nyrefunktion, og hvis CK bedres til <i>baseline</i>, skal genoptagelse af behandlingen med 200 mg hver anden dag overvejes. CK-værdierne skal måles ugentligt i 2 måneder efter genoptaget administration af sonidegib og derefter månedligt.</li> </ul>

<p>Grad 2, 3 eller 4 <b>med</b> nedsat nyrefunktion (serum-Cr &gt; ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hvis nyrefunktionen <b>er nedsat</b>, afbrydes behandlingen. Sørg for, at patienten er tilstrækkeligt hydreret og evaluer andre sekundære årsager til den nedsatte nyrefunktion.</li> <li>• Monitorér CK- og serumkreatininværdierne ugentligt indtil bedring til <i>baseline</i>. Monitorér muskelsymptomer for ændringer indtil bedring til <i>baseline</i>.</li> <li>• Hvis CK- og serumkreatininværdierne vender tilbage til <i>baseline</i>, skal genoptagelse af behandlingen med 200 mg hver anden dag overvejes. CK-værdierne skal måles ugentligt i 2 måneder og derefter månedligt. Ellers seponeres behandlingen permanent.</li> </ul>
---	--

\* Ovenstående anbefalinger mht. dosisjusteringer er baseret på Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03, der er udviklet af National Cancer Institute (USA). CTCAE er en standardiseret klassificering af bivirkninger, som anvendes til vurdering af lægemidler til cancerbehandling.

Cr: creatinine (kreatinin); ULN: upper limit of normal (øvre normalgrænse)

#### Andre dosisjusteringer

For håndtering af alvorlige eller uacceptable bivirkninger kan det være nødvendigt med midlertidig afbrydelse af doseringen (med eller uden efterfølgende dosisreduktion) eller seponering.

Når dosisafbrydelse er nødvendigt, skal det overvejes at genoptage Odomzo-behandlingen ved den samme dosis efter forbedring af bivirkningen til  $\leq$  grad 1.

Hvis dosisreduktion er nødvendig, skal dosis nedsættes til 200 mg hver anden dag. Hvis den samme bivirkning optræder efter skiftet til dosering hver anden dag og ikke bedres, skal seponering af behandlingen med Odomzo overvejes.

Den fulde effekt af dosisafbrydelse eller dosisjustering af sonidegib på flere af de uønskede reaktioner forventes generelt at ske efter nogle uger pga. sonidegibs lange halveringstid (se pkt. 5.2).

#### Behandlingsvarighed

I kliniske studier fortsatte behandlingen med Odomzo indtil sygdomsprogression eller indtil uacceptabel toksicitet. Det var tilladt at afbryde behandlingen i op til 3 uger, baseret på individuel tolerabilitet.

Det bør undersøges regelmæssigt, om patienten har gavn af fortsat behandling. Den optimale behandlingsvarighed kan variere for hver enkelt patient.

#### Særlige populationer

##### Patienter med nedsat nyrefunktion

Sonidegib er ikke undersøgt i et dedikeret farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat nyrefunktion. Ifølge de tilgængelige data er elimination af sonidegib via nyrerne ubetydelig. En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at let eller moderat nedsat nyrefunktion ikke havde en signifikant virkning på sonidegibs tilsyneladende clearance (CL/F), hvilket tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data vedrørende virkning og sikkerhed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

##### Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Ældre (≥65 år)*

Data om sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 65 år og derover tyder ikke på, at en dosisjustering er nødvendig hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Odomzos sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med basalellecancer er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Odomzo er til oral anvendelse. Kapslerne skal sluges hele. De må ikke tygges eller knuses. Kapslerne må ikke åbnes på grund af risiko for teratogenicitet (se pkt. 5.3).

Odomzo skal indtages mindst to timer efter et måltid og mindst en time før det næste måltid for at undgå en øget risiko for bivirkninger på grund af højere eksponering af sonidegib, når det tages i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2). Hvis patienten kaster op under behandlingen, må patienten ikke tage en ny dosis før den næste planlagte dosis.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart det opdages, medmindre der er gået mere end seks timer, siden den skulle have været taget. I så fald skal patienten vente og tage den næste planlagte dosis.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet og amning (se pkt. 4.4 og 4.6).

Fertile kvinder, som ikke overholder Odomzos program for svangerskabsforbyggelse (se pkt. 4.4 og 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Muskelrelaterede bivirkninger

I fase II-hovedforsøget blev der observeret muskelspasmer, myalgi, myopati og tilfælde af forhøjet CK. Hovedparten af de patienter, der fik behandling med Odomzo 200 mg dagligt og som havde forhøjet CK af grad 2 eller derover, udviklede muskelsymptomer forud for CK-stigningerne. Hos de fleste patienter bedredes muskelsymptomerne og CK-stigningerne med relevant behandling.

Alle patienter, der påbegynder behandling med Odomzo, skal informeres om risikoen for muskelrelaterede bivirkninger, herunder risikoen for rhabdomyolyse. De skal opfordres til straks at indberette alle tilfælde af uforklarlig muskelsmerte, -ømhed eller -svækkelse, der forekommer under behandlingen med Odomzo, eller hvis symptomerne varer ved efter seponering af behandlingen.

CK-værdier skal kontrolleres før behandlingsstart og derefter som klinisk indiceret, fx hvis der indberettes muskelrelaterede symptomer. Hvis der måles klinisk betydende forhøjet CK, skal nyrefunktionen vurderes (se pkt. 4.2).

Retningslinjerne for dosisjustering eller -afbrydelse skal følges (se pkt. 4.2). Det skal overvejes at håndtere svære grader af forhøjet CK med understøttende behandling, herunder korrekt hydrering, i overensstemmelse med lokale standarder for lægelig praksis og behandlingsretningslinjer.

Patienterne skal monitoreres nøje for muskelrelaterede symptomer, hvis Odomzo anvendes i kombination med visse lægemidler, der kan øge den potentielle risiko for at udvikle muskeltoksicitet (fx CYP3A4-hæmmere, chloroquin, hydroxychloroquin, fibrinsyrederivater, penicillamin, zidovudin, niacin og HMG-CoA-reduktasehæmmere) (se pkt. 4.5).

Patienter med neuromuskulære lidelser (fx inflammatoriske myopati, muskeldystrofi, amyotrofisk lateral

sklerose, spinal muskeltrofi) skal monitoreres nøje på grund af øget risiko for muskeltoksicitet.

### Embryoføtal død eller svære fødselsdefekter

Odomzo kan forårsage embryoføtal død eller svære fødselsdefekter, når det administreres til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen har sonidegib i dyreforsøg vist sig at være teratogent og føtotoksisk. Kvinder, der tager Odomzo, må ikke være eller blive gravide under behandlingen og i 20 måneder efter endt behandling.

### Kriterier for definition af en fertil kvinde

En fertil kvinde defineres i Odomzo-programmet for svangerskabsforebyggelse som en kønsmoden kvinde, der

- har menstrueret på et hvilket som helst tidspunkt i de foregående 12 på hinanden følgende måneder,
- ikke har fået foretaget hysterektomi eller bilateral ooforektomi, eller som ikke har lægeligt bekræftet permanent præmatur ovariesvigt,
- ikke har en XY-genotype, Turners syndrom eller uterin agenese,
- oplever amenorré efter cancerterapi, inklusive behandling med Odomzo.

### Rådgivning

#### Til fertile kvinder

Odomzo er kontraindiceret til fertile kvinder, som ikke overholder Odomzos program for svangerskabsforebyggelse. En fertil kvinde skal være klar over følgende:

- Odomzo udgør en teratogen risiko for det ufødte barn.
- Hun må ikke tage Odomzo, hvis hun er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Hun skal have en negativ graviditetstest, foretaget af sundhedspersonale inden for 7 dage før start på Odomzo-behandling.
- Hun skal hver måned have en negativ graviditetstest under behandlingen, også selvom hun oplever amenorré.
- Hun må ikke blive gravid, så længe hun tager Odomzo og i 20 måneder efter den sidste dosis.
- Hun skal konsekvent kunne anvende effektiv prævention.
- Hun skal anvende 2 anbefalede præventionsmetoder (se punktet "Prævention" herunder og pkt. 4.6), mens hun tager Odomzo, medmindre hun forpligter sig til ikke at have samleje (afholdenhed).
- Hun skal fortælle sin læge, hvis en eller flere af følgende forekommer under behandlingen og i 20 måneder efter den sidste dosis:
  - hun bliver gravid eller har grund til at tro, at hun kan være gravid,
  - hendes forventede menstruation udebliver,
  - hun holder op med at bruge prævention, medmindre hun forpligter sig til ikke at have samleje (afholdenhed),
  - hun får behov for at skifte præventionsmetode.
- Hun må ikke amme, så længe hun tager Odomzo og i 20 måneder efter den sidste dosis.

#### Til mænd

Sonidegib kan udskilles i sæd. For at undgå potentiel føtal eksponering under graviditet, skal en mandlig patient være klar over følgende:

- Odomzo udgør en teratogen risiko for det ufødte barn, hvis han har ubeskyttet samleje med en gravid kvinde.
- Han skal altid anvende den anbefalede prævention (se punktet "Prævention" herunder og pkt. 4.6).
- Han skal fortælle sin læge det, hvis hans kvindelige partner bliver gravid, mens han tager Odomzo eller i de første 6 måneder efter sidste dosis.

#### Til sundhedspersonale

Sundhedspersonalet skal informere patienterne, så de forstår og er indforståede med alle betingelserne i Odomzo-programmet for svangerskabsforebyggelse.

## Prævention

### Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende to anbefalede præventionsmetoder, inklusive en yderst effektiv metode og en barrieremetode, så længe de tager Odomzo og i 20 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.6).

### Mænd

Mandlige patienter skal altid anvende kondom (så vidt muligt med sæddræbende creme), selv efter vasketomi, når de har samleje med en kvindelig partner, så længe de tager Odomzo og i 6 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.6 og 5.3).

## Graviditetstest

Fertile kvinder skal have deres graviditetsstatus klarlagt inden for 7 dage før initiering af behandling med Odomzo og månedligt under behandlingen ved hjælp af en test, der udføres af sundhedspersonale. Graviditetstestens følsomhed bør mindst være 25 mIE/ml, hvis en sådan er tilgængelig lokalt. I tilfælde af graviditet, må behandlingen ikke initieres. Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Odomzo omgående seponeres (se pkt. 5.3). Patienter, som får amenorré under behandlingen med Odomzo skal fortsætte med månedlig graviditetstest mens behandlingen pågår.

## Begrænsninger vedrørende ordination og udlevering til fertile kvinder

Den første ordination og udlevering af Odomzo skal finde sted inden for 7 dage efter en negativ graviditetstest. Recepter på Odomzo skal være begrænset til 30 dages behandling, hvorefter forsæt behandling kræver en ny recept.

## Uddannelsesmateriale

For at hjælpe sundhedspersonale og patienter med at undgå at embryoer og fostre eksponeres for Odomzo, vil indehaveren af markedsføringstilladelsen stille uddannelsesmateriale til rådighed (Odomzo-programmet for svangerskabsforebyggelse) for at understrege de potentielle risici, der er forbundet med brug af lægemidlet.

## Bloddonation

Det skal indskræpes over for patienter, at de ikke må give blod, så længe de tager Odomzo og i mindst 20 måneder efter endt behandling.

## Sæddonation

Mandlige patienter må ikke donere sæd, så længe de tager Odomzo og i mindst 6 måneder efter endt behandling.

## Præmatur fusion af epifyser

Der er indberettet præmatur fusion af epifyser hos pædiatriske patienter, som har været eksponeret for Hedgehog (Hh) pathway-inhibitorer. I nogle tilfælde progredierede fusionen efter seponering af lægemidlet (se pkt. 4.8).

## Interaktioner

Samtidig behandling med CYP-induktorer (fx rifampicin, carbamazepin eller phenytoin) bør undgås, da risiko for nedsat plasmakoncentration og nedsat effekt af sonidegib ikke kan udelukkes (se også pkt. 4.5).

## Kutant pladecellecarcinom (cuSCC)

Patienter med fremskredent BCC har en øget risiko for at udvikle cuSCC. Tilfælde af cuSCC er blevet indberettet hos patienter med fremskredent BCC, der blev behandlet med Odomzo. Det er ikke fastslået,

hvorvidt cuSCC er relateret til Odomzo-behandling. Alle patienter skal derfor monitoreres rutinemæssigt, mens de tager Odomzo, og cuSCC skal behandles i overensstemmelse med standardpraksis.

#### Yderligere forsigtighedsregler

Patienter skal vejledes i aldrig at give dette lægemiddel til en anden person. Ubrugte kapsler efter endt behandling skal med det samme bortskaffes af patienten i henhold til lokale retningslinjer (fx ved at returnere kapslerne til apoteket eller deres læge).

#### Hjælpestoffer

Odomzo-kapsler indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sonidegib metaboliseres primært af CYP3A4, og samtidig administration af stærke hæmmere eller inducere af CYP3A4 kan øge eller nedsætte koncentrationen af sonidegib væsentligt.

#### Stoffer, der kan øge plasmakoncentrationen af sonidegib

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkelt dosis sonidegib på 800 mg og den stærke CYP3A-hæmmer ketoconazol (200 mg to gange dagligt i 14 dage), at sonidegibs AUC og  $C_{max}$  steg henholdsvis 2,25 og 1,49 gange sammenlignet med sonidegib alene. Simulationer viser, at længere tids samtidig brug af stærke CYP3A4-inducere (fx mere end 14 dage) vil medføre en flere gange større ændring af eksponeringen for sonidegib. Hvis samtidig brug af en stærk CYP3A-hæmmer er nødvendig, skal dosis af sonidegib reduceres til 200 mg hver anden dag. Stærke CYP3A-hæmmere inkluderer, men er ikke begrænset til, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og nefazodon. Patienter skal monitoreres omhyggeligt for bivirkninger, hvis et af disse stoffer anvendes sammen med sonidegib.

#### Stoffer, der kan mindske plasmakoncentrationen af sonidegib

Hos raske forsøgspersoner medførte samtidig administration af en enkelt dosis sonidegib på 800 mg og den stærke CYP3A-induktor rifampicin (600 mg dagligt i 14 dage), at sonidegibs AUC og  $C_{max}$  faldt henholdsvis 72 % og 54 % sammenlignet med administration af sonidegib alene. Samtidig administration af sonidegib og stærke CYP3A-inducere nedsætter plasmakoncentrationen af sonidegib. Samtidig brug af stærke CYP3A-inducere skal undgås, herunder, men ikke begrænset til, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*). Hvis det er nødvendigt at anvende en stærk CYP3A4-inducer samtidig med sonidegib, skal det overvejes at øge den daglige dosis af sonidegib trinvis til 400-800 mg. Denne dosis sonidegib forventes at justere AUC til det område, der ses uden inducere, baseret på farmakokinetiske data, når den samtidige behandling med induktoren ikke er længere end 14 dage. Længere tids samtidig behandling med inducere anbefales ikke, da sonidegibs eksponering vil nedsættes og dette kan kompromittere effekten. Den dosis sonidegib, der blev anvendt før initiering af den stærke inducer, skal genoptages, hvis den stærke inducer seponeres.

Resultater fra et klinisk studie viste en ændring i sonidegib-eksponering (32 % og 38 % fald i AUC og  $C_{max}$ ) efter samtidig administration af en enkelt dosis Odomzo på 200 mg og 40 mgesomeprazol (en protonpumpehæmmer) dagligt i 6 dage hos raske forsøgspersoner. Denne interaktion forventes ikke at være klinisk signifikant.

#### Sonidegibs effekt på andre lægemidler

Sonidegib er en kompetitiv hæmmer af CYP2B6 og CYP2C9 *in vitro*. Resultater fra et lægemiddelinteraktionsstudie hos cancerpatienter viser dog, at systemisk eksponering af bupropion (et CYP2B6-substrat) og warfarin (et CYP2C9-substrat) ikke er ændret, når de administreres sammen med sonidegib. Sonidegib er også en hæmmer af brystcancer-resistent protein (BCRP) ( $IC_{50} \sim 1,5 \mu M$ ). Patienter,



der samtidig bruger substrater for BCRP-transportere, skal monitoreres nøje for bivirkninger. Stoffer, der er BCRP-substrater med snævre terapeutiske områder (fx methotrexat, mitoxantron, irinotecan, topotecan), skal undgås.

#### Stoffer, der kan øge muskelrelaterede bivirkninger

På grund af overlappende toksicitet kan patienter, der tager Odomzo samtidig med lægemidler, der vides at øge risikoen for muskelrelateret toksicitet, have øget risiko for at udvikle muskelrelaterede bivirkninger. Patienterne skal monitoreres nøje, og dosisjustering skal overvejes, hvis der opstår muskelsymptomer.

I fase II-hovedforsøget tog 12 (15,2 %) af de patienter, der blev behandlet med Odomzo 200 mg, samtidig HMG-CoA-reduktasehæmmere (9 tog pravastatin, 3 tog non-pravastatin-HMG-CoA-reduktasehæmmere, herunder rosuvastatin og simvastatin). Af disse patienter havde 7 (58,3 %) muskelsymptomer op til grad 1, mens 43 patienter (64,1 %), der ikke tog HMG-CoA-reduktasehæmmere, oplevede symptomer op til grad 3. Ingen af de patienter, der tog HMG-CoA-reduktasehæmmere, oplevede forhøjet CK i grad 3/4, i modsætning til 6 patienter (9,0 %), der ikke tog HMG-CoA-reduktasehæmmere.

#### Interaktion med mad

Sonidegibs biotilgængelighed øges ved tilstedeværelse af mad (se pkt. 5.2). Odomzo skal tages mindst to timer efter et måltid og mindst en time før det næste måltid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

På grund af risikoen for embryoføtal død eller svære fødselsdefekter, som sonidegib forårsager, må kvinder, som tager Odomzo ikke være gravide eller blive gravide under behandling og i 20 måneder efter endt behandling (se pkt. 4.4).

Odomzo er kontraindiceret til fertile kvinder, som ikke overholder Odomzos program for svangerskabsforbyggelse (se pkt. 4.3).

### Ved graviditet eller udeblevet menstruation

Hvis patienten bliver gravid, en menstruation udebliver, eller på anden måde mistænker, at hun kan være gravid, skal hun kontakte behandlende læge med det samme.

Vedvarende udeblivelse af menstruationen under behandling med Odomzo skal antages at indikere graviditet indtil der foreligger en medicinsk evaluering og bekræftelse.

### Prævention til mænd og kvinder

#### Fertile kvinder

Fertile kvinder skal konsekvent kunne anvende effektiv prævention. De skal anvende to anbefalede præventionsmetoder, herunder en yderst effektiv metode og en barrieremetode, under behandlingen med Odomzo og i 20 måneder efter den sidste dosis. Fertile kvinder hvis menstruationer er uregelmæssige eller er ophørt, skal følge samtlige råd om effektiv prævention.

#### Mænd

Det vides ikke om sonidegib udskilles i sæd. Mænd må ikke befrugte en kvinde eller donere sæd, så længe de tager Odomzo og i mindst 6 måneder efter endt behandling. For at undgå potentiel føtal eksponering under graviditet, skal mandlige patienter altid anvende kondom (så vidt muligt med sæddræbende creme), selv efter vasketomi, når de har samleje med en kvindelig partner mens han tager Odomzo og i 6 måneder efter sidste dosis.

### Følgende yderst effektive metoder anbefales

- Tubal sterilisation

- Vasektomi
- Spiral

#### Følgende barrieremetoder anbefales

- Enhver type kondom til mænd (så vidt muligt med spermicid)
- Pessar (så vidt muligt med spermicid)

#### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af sonidegib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist teratogenicitet og føtotoksicitet (se pkt. 5.3). Odomzo er kontraindiceret under graviditet.

#### Amning

Det er ukendt, om sonidegib udskilles i human mælk. Da sonidegib potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger, som fx alvorlig udviklingsmæssige defekter hos ammede nyfødte/spædbørn, må kvinder ikke amme, mens de tager Odomzo og i 20 måneder efter endt behandling (se pkt. 5.3).

#### Fertilitet

Data fra studier i rotter og hunde indikerer, at behandling med Odomzo kan skade den mandlige og kvindelige fertilitet irreversibelt (se pkt. 5.3). Amenorré er desuden blevet observeret i kliniske studier hos fertile kvinder (se pkt. 4.8). Strategier for bevarelse af fertiliteten skal drøftes med fertile kvinder, før behandlingen med Odomzo påbegyndes.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Odomzo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Fase II-hovedforsøget evaluerede Odomzos sikkerhed hos i alt 229 voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk BCC. Patienterne blev behandlet med Odomzo 200 mg dagligt (n=79) eller med Odomzo 800 mg dagligt (n=150). Behandlingens mediane varighed var 11,0 måneder for patienter, der blev behandlet med Odomzo med den anbefalede dosis på 200 mg (interval 1,3 til 41,3 måneder). Der forekom ét dødsfald under behandlingen eller inden for 30 dage efter den sidst indtagne dosis hos patienter med enten BCC eller lokalt fremskredet BCC, som tog Odomzo 200 mg.

De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos  $\geq 10$  % af de patienter, der blev behandlet med Odomzo 200 mg, var muskelspæsm, alopeci, dysgeusi, træthed, kvalme, muskel-, led- og knoglesmerter, diarré, nedsat vægt, nedsat appetit, myalgi, mavesmerter, hovedpine, smerter, opkastning og pruritus.

De mest almindelige grad 3/4 bivirkninger, som forekom hos  $\geq 2$  % af de patienter, der blev behandlet med Odomzo 200 mg, var træthed, nedsat vægt og muskelspæsm.

Blandt de indberettede bivirkninger (tabel 2) var hyppigheden større hos patienter, der tog Odomzo 800 mg, end hos patienter, der tog Odomzo 200 mg, bortset fra muskel- og knoglesmerter, diarré, mavesmerter, hovedpine og pruritus. Dette gjaldt også grad 3/4 bivirkninger bortset fra træthed.

#### Liste over bivirkninger

Bivirkningerne for den anbefalede dosis fra fase II-hovedforsøget (tabel 2) er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse version 18. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver enkelt frekvenskategori er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighedsgrad. Derudover er den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning baseret på

følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2 Bivirkninger observeret i fase II-hovedforsøget**

Primær systemorganklasse Foretrukken betegnelse	Hyppighed, alle grader 200 mg
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Nedsat appetit	Meget almindelig
Dehydrering	Almindelig
<b>Nervesystemet</b>	
Dysgeusi	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Kvalme	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig
Mavesmerter	Meget almindelig
Opkastning	Meget almindelig
Dyspepsi	Almindelig
Forstoppelse	Almindelig
Gastro-øsofageal refluks sygdom	Almindelig
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Alopeci	Meget almindelig
Pruritus	Meget almindelig
Udslæt	Almindelig
Abnorm hårvækst	Almindelig
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Muskelkramper	Meget almindelig
Muskel-, led- og knoglesmerter	Meget almindelig
Myalgi	Meget almindelig
Myopati [muskeltæthed og muskelsvækkelse]	Almindelig
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Amenorré*	Meget almindelig
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Træthed	Meget almindelig
Smerter	Meget almindelig
<b>Undersøgelser</b>	
Vægttab	Meget almindelig
* 5 ud af 79 patienter, der fik Odomzo 200 mg var fertile kvinder. Hos 1 ud af disse kvinder blev der observeret amenorré (20 %).	

#### Klinisk relevante laboratorieabnormaliteter

De hyppigst indberettede laboratorieabnormaliteter af grad 3/4 med en forekomst på  $\geq 5\%$  hos patienter, der blev behandlet med Odomzo 200 mg, var forhøjet lipase og forhøjet CK i blodet (tabel 3).

**Tabel 3 Laboratorieabnormaliteter\***

Laboratorietest	Hyppighed, alle grader 200 mg
<b>Hæmatologiske parametre</b>	
Nedsat hæmoglobin	Meget almindelig
Nedsat lymfocytal	Meget almindelig
<b>Biokemiske parametre</b>	
Forhøjet serumkreatinin	Meget almindelig
Forhøjet blodkreatinkinase (CK)	Meget almindelig
Forhøjet blodglukose	Meget almindelig
Forhøjet lipase	Meget almindelig
Forhøjet alaninaminotransaminase (ALAT)	Meget almindelig
Forhøjet aspartataminotransaminase (ASAT)	Meget almindelig
Forhøjet amylase	Meget almindelig
* Baseret på dårligste laboratorieværdi efter behandlingen uanset <i>baseline</i> , vurderet efter CTCAE version 4.03	

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Muskelrelaterede bivirkninger, herunder forhøjet CK

Muskeltoksicitet er den mest klinisk relevante bivirkning, der indberettes hos patienter, der får behandling med sonidegib, og anses for at være en klasseeffekt for hæmmere af Hedgehog (Hh)-signalvejen. I fase II-hovedforsøget var muskelspasmene de mest almindelige "muskelrelaterede" bivirkninger og blev indberettet hos færre patienter i gruppen, der fik Odomzo 200 mg (54 %), end i gruppen, der fik Odomzo 800 mg (69 %).

Grad 3/4 stigninger i blod-CK blev indberettet hos 8 % af de patienter, der tog Odomzo 200 mg. Hovedparten af de patienter, der havde forhøjet CK af grad 2 eller derover, udviklede muskelsymptomer forud for CK-stigningerne. Hos disse patienter havde stigninger i CK-laboratorieværdier til grad 2 eller højere sværhedsgrad en median tid til opståen på 12,9 uger (interval 2 til 39 uger) efter initiering af Odomzo-behandling og en median tid til bedring (til normalisering eller grad 1) på 12 dage (95 % CI 8 til 14 dage).

En af de patienter, der fik Odomzo 200 mg, oplevede muskelsymptomer og CK-stigninger over 10x ULN og havde behov for intravenøs væske sammenlignet med 6 patienter, der fik Odomzo 800 mg.

I fase II-hovedforsøget blev ingen indberettede rhabdomyolysetilfælde bekræftet (defineret som CK-værdier >10 gange over niveauet før behandling eller ved *baseline* eller >10x ULN, hvis der ikke var indberettet et *baseline*-niveau, samt en 1,5 gange stigning i serumkreatinin fra niveauet før behandling eller ved *baseline*). Et indberettet tilfælde hos en patient, der blev behandlet med Odomzo 800 mg i et ikke-hovedforsøg blev dog bekræftet.

#### Amenorrhé

I fase II-hovedforsøget opstod der amenorrhé hos 2 (14,3 %) ud af 14 fertile kvinder eller fertile kvinder, der var steriliseret ved tubal ligation under behandlingen med Odomzo 200 mg eller 800 mg én gang dagligt.

#### Pædiatrisk population

Evalueringen af sikkerhed hos den pædiatriske population er baseret på data fra 16 voksne og 60 pædiatriske patienter fra studie CLDE225X2104 og 16 voksne og 2 pædiatriske patienter fra studie CLDE225C2301. Den mediane varighed af eksponering for sonidegib under studie X2104 var 97 dage (område 34 til 511 dage) for voksne patienter og 55 dage (område 2 til 289 dage) for pædiatriske patienter. Den mediane varighed af eksponering for sonidegib under studie C2301 var 2,8 måneder (område 0,4 til 33,2 måneder) for voksne patienter og 3,5 måneder (område 1,3 til 5,7 måneder) for pædiatriske patienter. Toksiciteten i forbindelse med sonidegib var, som observeret i studie C2301 og X2104 hos voksne, på linje med den allerede kendte, indberettede behandlingsrelaterede toksicitet hos voksne patienter med basalcellecarcinom. Den indberettede sonidegib-relaterede toksicitet hos pædiatriske patienter var lig med de

indberettede resultater hos voksne med undtagelse af en reduceret hyppighed af muskeltoksicitet (f.eks. CK-stigninger observeret hos 16,7 % af pædiatriske patienter sammenlignet med 50 % af voksne i studie X2104) og observationen af post-natal udviklingsmæssig virkning især med forlænget eksponering (indberettet som tilfælde af epifyseskive i forbindelse med phalanx lidelse, knæ subchondral kondensering af epifyseskiveområdet, physeal distal lårbenslidelse, chondropati og krakeleret tand).

#### Præmatur fusion af epifyser

Der blev indberettet tre tilfælde (ét tilfælde med brusklæsion, ét tilfælde med epifyselidelse og ét tilfælde af epifysefraktur) af epifyseskiveforstyrrelser hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med sonidegib under kliniske studier, men der kan ikke definitivt konstateres årsagssammenhæng med sonidegib. Der er indberettet præmatur fusion af epifyser hos pædiatriske patienter, som er blevet eksponeret for Hh (Hedgehog) pathway-inhibitorer. Odomzo bør ikke benyttes til pædiatriske patienter, da sikkerhed og effektivitet ikke er fastslået for denne population.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

I dosiseskaleringsforsøg blev Odomzo administreret i doser på op til 3.000 mg oralt én gang dagligt. Patienter skal monitoreres nøje for bivirkninger og have relevant understøttende pleje i alle tilfælde af overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XJ02

#### Virkningsmekanisme

Sonidegib er en oral biotilgængelig hæmmer af Hh-signalvejen. Det binder til Smoothed (Smo), et G protein-koblet receptortilsvarende molekyle, der positivt regulerer Hh-signalvejen og endelig aktiverer og frigiver gliom-associerede onkogene (GLI) transkriptionsfaktorer, hvilket inducerer transkriberingen af Hh-målgenorne, der er involverede i proliferation, differentiering og overlevelse. Atypisk Hh-signalerer er blevet koblet til flere cancertyper patogene, herunder basalcellecarcinom (BCC). Sonidegibs binding til Smo vil hæmme Hh-signalerer og dermed blokere transduktion.

#### Farmakodynamisk virkning

Analyserne af sonidegib-plasmakoncentrationer i forhold til QTc viste, at den øvre grænse af 95 % konfidensintervallet for QTc-stigning var under 5 msek. ved steady-state- $C_{max}$  for en dosis på 800 mg dagligt, som giver 2,3 gange så høj plasmaeksponering som den anbefalede dosis på 200 mg. Terapeutiske Odomzo-doser forventes derfor ikke at forårsage klinisk betydelig QTc-forlængelse. Endvidere var sonidegib-plasmakoncentrationer, der var højere end dem, der opnås med de terapeutiske doser, ikke forbundet med livstruende arytmier eller torsades de pointes.

Tumorrespons var uafhængigt af Odomzo-dosis eller -plasmakoncentrationer i dosisområdet 200 mg til 800 mg.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Et dobbeltblindet, randomiseret fase II-forsøg med Odomzo i to dosisniveauer (200 mg eller 800 mg én gang dagligt) blev udført med 230 patienter med enten lokalt fremskredent basalcellecarcinom (laBCC) (n=194) eller metastatisk basalcellecarcinom (mBCC) (n=36). Af de 230 patienter havde 16 diagnosen Gorlins syndrom (15 laBCC og 1 mBCC). Voksne ( $\geq 18$  år gamle) patienter med laBCC eller mBCC, som ikke var kandidater til strålebehandling, kirurgi eller andre lokale behandlinger, blev randomiseret til at få enten 200 mg eller 800 mg Odomzo dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Forsøgets primære effektendepunkt var objektiv responsrate ifølge modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) hos patienter med laBCC og RECIST 1.1 hos patienter med mBCC bestemt ved central vurdering. De sekundære endepunkter omfattede responsvarighed, tid til tumorrespons og progressionsfri overlevelse (PFS) ifølge mRECIST hos patienter med laBCC og RECIST 1.1 hos patienter med mBCC bestemt ved central vurdering.

For patienter med laBCC blev den uafhængige bedømmelseskomité (IRC) samlede overordnede respons integreret ud fra centralt evaluerede MRI-scanninger, kliniske digitalbilleder og histopatologi ifølge mRECIST. For laBCC blev der taget flere stansebiopsier hver gang en responsvurdering blev påvirket af tilstedeværelse af læsionsblødning, cyster og/eller ardannelse/fibrose. MRI-tumorrespons blev evalueret efter RECIST 1.1. Respons ifølge kliniske digitalbilleder blev evalueret efter Verdenssundhedsorganisationens (WHO) tilpassede kriterier [partielt respons (PR):  $\geq 50$  % fald i summen af de lodrette diameters produkt (SPD) for en læsion; komplet respons (KR): alle læsioner forsvundet; progressiv sygdom:  $\geq 25$  % stigning i læsioners SPD]. For et samlet overordnet respons skulle alle modaliteter brugt til vurdering vise fravær af tumor.

79 ud af de 230 randomiserede patienter fik tildelt Odomzo 200 mg. Af disse 79 var 66 (83,5 %) laBCC-patienter (37 [46,8 %] med aggressiv histologi og 29 [36,7 %] med ikke-aggressiv histologi) og 13 (16,5 %) var mBCC-patienter. Den mediane alder for alle patienter, der fik Odomzo 200 mg, var 67 år (59,5 % var  $>65$  år gamle), 60,8 % var mænd og 89,9 % kaukasiere.

Hovedparten af patienterne (laBCC 74 %, mBCC 92 %) havde gennemgået tidligere behandlinger, herunder kirurgi (laBCC 73 %, mBCC 85 %), strålebehandling (laBCC 18 %, mBCC 54%) og antineoplastiske behandlinger (laBCC 23 %, mBCC 23 %).

De vigtigste effektresultater ifølge central bedømmelse og lokale investigatorers vurdering er vist i tabel 4.

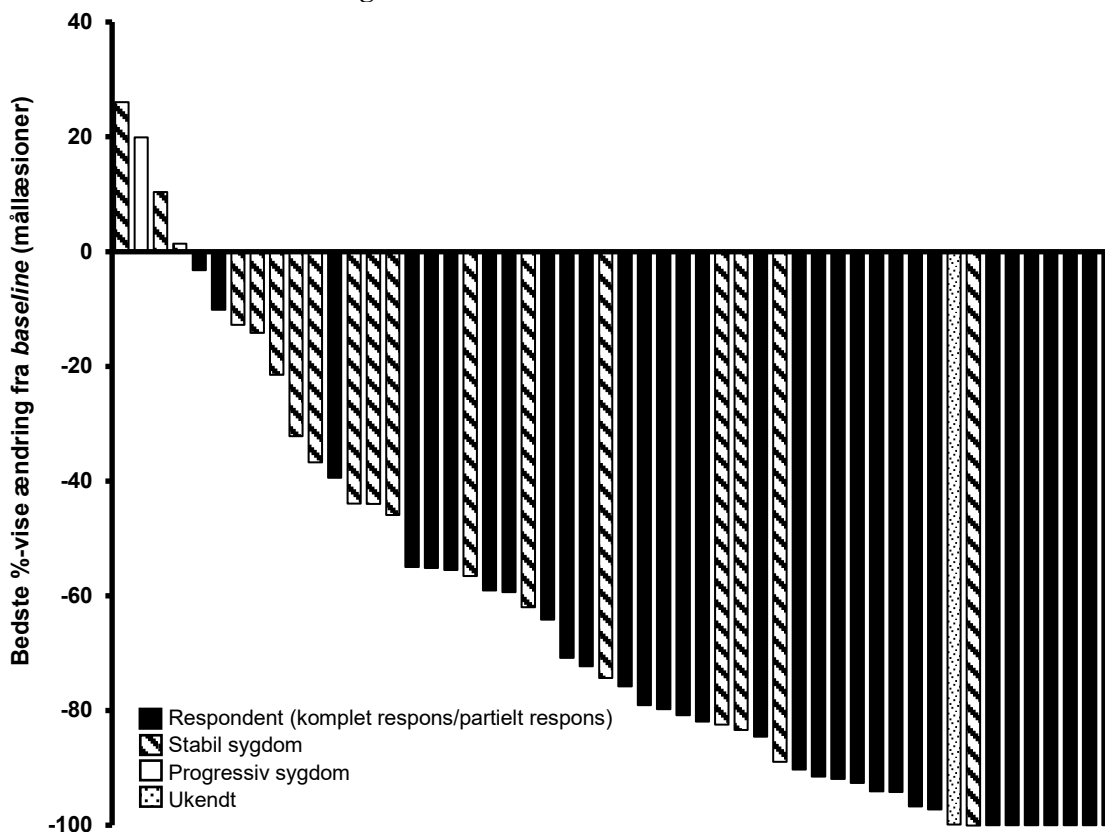
**Tabel 4** Oversigt over effekt ifølge central vurdering og lokal investigators vurdering efter FAS<sup>a</sup>

	Odomzo 200 mg	
	Central laBCC N=66	Lokal investigator laBCC N=66
<b>Objektiv responsrate, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
95 % CI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
Bedste samlede respons, n (%)		
Komplet respons	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Partielt respons	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabil sygdom	23 (34,8)	13 (19,7)
Sygdomsprogression	1 (1,5)	1 (1,5)
Ukendt	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Tid til tumorrespons (måneder)</b>		
Median	4,0	2,5
95 % CI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
<b>Responsvarighed</b>		
Antal hændelser*	11	22
Antal censureret	26	25
Median (måneder)	26,1	15,7
95 % CI	(NE)	(12,0;20,2)
Hændelsesfri sandsynlighed (%), (95 % CI)		

6 måneder	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 måneder	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 måneder	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
<b>Progressionsfri overlevelse</b>		
Antal hændelser*	16	28
Antal censurerede	50	38
Median (måneder)	22,1	19,4
95 % CI	(NE)	(16,6; 23,6)
Sandsynlighed for progressionsfri overlevelse (%), (95 % CI)		
6 måneder	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 måneder	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)
<p><sup>a</sup> Fuldt analysesæt omfattede alle randomiserede patienter ("intent-to-treat"-population).</p> <p><sup>b</sup> Ved brug af negativ histologi alene til at definere komplet respons iblandt patienter, der havde mindst partielt respons fra andre modaliteter (MRI eller fotografi), resulterede i en komplet respons-rate på 21,2 %.</p> <p>*Hændelse henviser til sygdomsprogression eller død uanset årsag.</p> <p>FAS: fuldt analysesæt</p> <p>CI: konfidensinterval (confidence interval)</p> <p>NE: kan ikke estimeres (not estimable)</p>		

Figur 1 viser den bedste ændring i mållæsionens størrelse hos hver enkelt patient med laBCC ved en dosis på 200 mg ifølge central vurdering.

**Figur 1** Bedste ændring fra *baseline* af mållæsioner hos laBCC-patienter ifølge vurdering ved central vurdering efter FAS



Patientindberettede resultater blev evalueret som et eksplorativt endepunkt ved hjælp af spørgeskemaet European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) og dets tilknyttede specifikke modul for cancer i hoved og hals (H&N35).

Hovedparten af patienterne oplevede stabilitet og/eller bedring i deres sygdomsrelaterede symptomer, funktionsevne og sundhedsstatus. Tid til forværring i de forud specificerede PRO-skalaer (svarende til >10 points forværring uden efterfølgende bedring) svarede i det væsentlige til den estimerede PFS.

I hovedstudiet afbrød 29,1 % af patienterne behandlingen pga. bivirkninger, der hovedsagelig var lette eller moderate (se pkt. 4.8).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Odomzo i alle undergrupper af den pædiatriske population ved basalelcellcarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Effektivitet og sikkerhed i forbindelse med sonidegib er blevet undersøgt i to kliniske studier med i alt 62 pædiatriske patienter. Studie CLDE225X2104 var et fase I/II-studie af sonidegib hos pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær medulloblastoma eller andre tumorer, som er potentielt afhængige af hedgehog-signaleringsvej (Hh) og voksne patienter med recidiverende eller refraktær medulloblastoma. Studie CLDE225C2301 var et fase II, multicenter, ikke-blindet, enarmet studie af effektiviteten og sikkerheden aforal sonidegib hos patienter med Hh-aktiveret recidiveret medulloblastoma. Resultaterne viser en manglende betydelig effektivitet på trods af berigelsesstrategien med fokus på Hh-aktiveret medulloblastoma.



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter administration af en enkelt dosis Odomzo (100 mg til 3.000 mg) uden indtagelse af mad hos patienter med cancer, var den mediane tid til maksimal koncentration ( $T_{max}$ ) 2 til 4 timer. Sonidegib udviser dosisproportionale stigninger i AUC og  $C_{max}$  over dosisområdet 100 mg til 400 mg, men mindre end dosisproportionale stigninger over 400 mg. Der var ingen evidens for ændringer i clearance ved gentagen dosering, baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse, og den estimerede akkumulering ved steady state var 19 gange uanset dosis. Steady state blev opnået ca. 4 måneder efter initiering af sonidegib. Den gennemsnitlige steady state  $C_{trough}$  for 200 mg var 830 ng/ml (interval 200 til 2.400 ng/ml) hos cancerpatienter. Sammenlignet med fastende tilstand steg  $C_{max}$  og AUC for Odomzo 800 mg henholdsvis 7,8 og 7,4 gange, når dosis blev givet sammen med et fedtrigt måltid. Sammenlignet med fastende tilstand steg  $C_{max}$  og AUC for Odomzo 200 mg henholdsvis 2,8 og 3,5 gange, når dosis blev givet i forbindelse med et let måltid. Sammenlignet med fastende tilstand steg  $C_{max}$  og AUC for Odomzo 200 mg henholdsvis 1,8 og 1,6 gange, når et moderat måltid blev indtaget 2 timer før administration. Et moderat måltid indtaget 1 time efter administration af Odomzo 200 mg gav samme eksponering som ved fastende tilstand.

### Fordeling

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse med 351 patienter, som fik en oral dosis Odomzo i dosisområdet 100 mg til 3.000 mg, var det tilsyneladende steady state fordelingsvolumen ( $V_{ss}/F$ ) 9.170 liter. I steady state var sonidegib-koncentrationen i huden 6 gange højere end i plasma.

Sonidegib var i høj grad bundet til humane plasmaproteiner (human serumalbumin og alpha-1-syre-glycoprotein) *in vitro* (>97 %), og bindingen var ikke koncentrationsafhængig fra 1 ng/ml til 2.500 ng/ml.

Baseret på *in vitro*-data er sonidegib ikke et substrat for P-gp, BCRP eller multi-resistensprotein 2 (MRP2). Sonidegib hæmmede ikke de apikale effluxtransportere P-gp eller MRP2, hepatiske optagstransportere OATP1B1 eller OATP1B3, renale organiske anion-optagstransportere OAT1 og OAT3 eller organiske kation-optagstransportere OCT1 eller OCT2 i klinisk relevante koncentrationer.

### Biotransformation

Sonidegib metaboliseres primært af CYP3A4. Uforandret sonidegib repræsenterede 36 % af den cirkulerende radioaktivitet, og den cirkulerende hovedmetabolit (45 % af eksponeringen for moderstoffet), som kan identificeres i plasma, er hydrolyseproduktet af sonidegib og er farmakologisk inaktiv. Alle metabolitterne blev vurderet til at være 4 til 90 gange mindre potente end sonidegib.

### Elimination

Sonidegib og dets metabolitter elimineres primært via leveren. 93,4 % af den administrerede dosis genfindes i fæces og 1,95 % i urinen. Ikke omdannet sonidegib i fæces udgjorde 88,7 % af den administrerede dosis og kunne ikke måles i urinen. Sonidegibs halveringstid ( $t_{1/2}$ ), estimeret ud fra farmakokinetisk populationsmodellering, var ca. 28 dage.

### Særlige populationer

#### Patienter med nedsat leverfunktion

Sonidegibs farmakokinetik blev undersøgt hos forsøgspersoner med let (Child-Pugh klasse A; n=8), moderat (Child-Pugh klasse B; n=8) eller svært (Child-Pugh klasse C; n=9) nedsat leverfunktion og hos 8 raske forsøgspersoner med normal leverfunktion. Efter en enkelt oral dosis på 800 mg var sonidegibs  $C_{max}$  henholdsvis 20 %, 21 % og 60 % lavere ved let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med normal leverfunktion. Sonidegibs  $AUC_{inf}$  var henholdsvis 40 %, 22 % og 8 % lavere.  $AUC_{last}$  var 35 % lavere ved let nedsat leverfunktion, 14 % højere ved moderat nedsat leverfunktion og 23 % lavere ved svært nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

### Patienter med nedsat nyrefunktion

Effekten af nedsat nyrefunktion på den systemiske eksponering for sonidegib er ikke undersøgt. Da sonidegib ikke udskilles via nyrerne, forventes ingen ændring af den systemiske eksponering hos patienter med nedsat nyrefunktion. En farmakokinetisk populationsanalyse fandt ingen signifikant påvirkning af nyrefunktionen (kreatininclearance >27 ml/min) på sonidegibs tilsyneladende clearance (CL/F), hvilket tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

### Påvirkning af alder, vægt og køn

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at alder (testet interval 20-93 år, middelværdi 61 år), kropsvægt (testet interval 42-181 kg, middelværdi 77 kg), køn eller kreatininclearance (testet interval 27,3-290 ml/min, middelværdi 92,9 ml/min) ikke har nogen klinisk relevant påvirkning af den systemiske eksponering for sonidegib.

### Påvirkningen af etnicitet

Sonidegibs  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  hos raske japanske forsøgspersoner var henholdsvis 1,56 og 1,68 gange højere end hos raske vestlige forsøgspersoner ved en enkelt dosis på 200 mg.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sonidegib blev evalueret i rotter og hunde.

### Generel toksicitet

Hovedparten af sonidegibs bivirkninger kan tilskrives dets farmakologiske virkningsmekanisme på udviklingssignalvejene, og virkningerne var tilsvarende hos rotter og hunde. De fleste virkninger forekom tæt på den tilsigtede humane eksponering. Disse observerede kliniske relevante virkninger omfatter lukning af epifyseskiverne, virkninger på voksende tænder, virkninger på hanners og hunners reproduktionssystem samt atrofi af hårfollikler med alopeci. Yderligere fund ved kliniske relevante eksponeringer omfatter gastrointestinal toksicitet med tab af kropsvægt og virkninger på lymfekirtler. Ved eksponering et godt stykke over den kliniske eksponering var nyren et yderligere målorgan.

### Karcinogenese og mutagenese

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med sonidegib, men sonidegib var ikke genotoksisk i studier udført *in vitro* og *in vivo*.

### Reproduktion og forstertoksicitet

Det er påvist, at sonidegib er føtotoksisk hos kaniner, idet meget lave eksponeringer medførte abort og/eller fuldstændig resorption af fostre samt teratogene virkninger i form af alvorlige misdannelser. De teratogene virkninger omfattede misdannelser af rygsøjle, distale lemmer og digiti, svære kraniofaciale misdannelser og andre svære midtlinjedefekter. Føtotoksicitet hos kaniner blev også set ved meget lav maternal eksponering. Der var nedsat fertilitet ved lave eksponeringer hos hunrotter. Hos hanrotter, der blev behandlet med sonidegib, påvirkede en eksponering på ca. 2 gange den kliniske eksponering ikke den hanlige fertilitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Kapselindhold

Crospovidon Type A  
Lactosemonohydrat  
Magnesiumstearat  
Poloxamer 188  
Silica, kolloid vandfri

Natriumlaurilsulfat

### Kapslen

Gelatine

Jernoxid, rød (E172)

Titandioxid (E171)

### Trykfarve

Jernoxid, sort (E172)

Propylenglycol (E1520)

Shellac

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 x 1 hård kapsel i PCTFE/PVC/Alu perforerede enkelt-dosis blistere.

Hver pakning indeholder enten 10 eller 30 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Nederlandene

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1030/001

EU/1/15/1030/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. august 2015

Dato for den seneste fornyelse: 20 maj 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I Produktresumé, pkt. 4.2).

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

### • Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er anført på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.eme.europa.eu>

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

### • Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RSP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RSP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### • Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering skal indehaveren af markedsføringstilladelsen komme til enighed med den nationale lægemiddelmyndighed i hvert medlemsland om:

- Den nationale del af DHCP
- Metoden for indsamling af information om brug af Odomzo og overholdelse af graviditetsprogrammet og dets effektivitet som en del af lægemiddelovervågning
- Formatet og indholdet af uddannelsesmateriale til læger og patienter

Ved lancering af produktet skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udsende Direkte Sikkerhedsinformation til Sundhedspersonale, som skal indeholde følgende:

- En grundlæggende tekst, som der er nået til enighed om med CHMP

- Specifikke nationale krav, som der er nået til enighed om med den nationale lægemiddelmyndighed vedrørende:
  - Distribution af produktet
  - Foranstaltninger til at sikre, at alle hensigtsmæssige handlinger er udført inden Odomzo udskrives og udleveres

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal vedvarende sikre, at alle læger, der forventes at udskrive Odomzo, forsynes med følgende:

- Produktresumé
- Uddannelsesmateriale til læger
- Informationskort til læger
- Uddannelsesmateriale til patienter
- Informationskort til patienter

Uddannelsesmateriale for Odomzo til læger skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Kort baggrund om Odomzo, dets godkendte indikation og dosering
- Et krav om at informere patienter om den teratogene risiko forbundet med Odomzo og nødvendigheden af at undgå eksponering af fosteret
- Beskrivelse af programmet for svangerskabsforebyggelse og klassificering af patienter baseret på køn og fertilt potentiale
- Information om de anbefalede former for prævention for både kvinder og mænd
- Lægers forpligtelser i relation til at udskrive Odomzo
- Råd om sikkerhed til kvinder i den fertile alder
- Råd om sikkerhed til mænd
- Foranstaltninger i tilfælde af graviditet
- Informere patienter om, at de ikke må donere blod under behandling med Odomzo og i mindst 20 måneder efter deres sidste dosis
- Lægers tjekliste for at sikre, at patienter får tilstrækkelig rådgivning
- Nødvendigheden af at sikre, at alle patienter udfylder og underskriver Odomzos formularen for verificering af rådgivning, som skal være tilgængelig i uddannelsesmateriale til læger
- Indberetning af bivirkninger

Uddannelsesmateriale for Odomzo til patienter skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Information til patienter om den teratogene risiko forbundet med Odomzo og nødvendigheden af at undgå eksponering af fosteret
- Nødvendigheden af tilstrækkelig prævention og definition af tilstrækkelig prævention
- Nationale eller andre specifikke gældende ordninger for at udskrive og udlevere Odomzo
- Ikke at give Odomzo til nogen andre personer såvel som information om bortskaffelse af ubrugt lægemiddel og nødvendigheden af at opbevare Odomzo kapsler uden for børns syns- og rækkevidde
- At patienter ikke må donere blod under behandling og i mindst 20 måneder efter deres sidste dosis
- At patienten ikke må amme under behandlingen og i 20 måneder efter deres sidste dosis
- At patienten skal informere lægen om en hvilken som helst bivirkning
- Information til kvinder i den fertile alder
- Information til mænd

Informationskortet til læger skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Information til kvinder i den fertile alder
- Information til mænd
- Nødvendigheden af at fortælle patienter, at de med det samme skal indberette til behandlende læge, hvis graviditet mistænkes hos en kvindelig patient eller hos en kvindelig partner til en mandlig patient
- Påmind patienter om at returnere ubrugte kapsler ved behandlingens afslutning (bortskaffelse vil afhænge af lokale retningslinjer)
- Påmind patienter om, ikke at donere blod under behandling og i mindst 20 måneder efter sidste dosis

Informationskortet til patienter skal indeholde følgende vigtige informationer:

- Information til patienter om den teratogene risiko forbundet med Odomzo og nødvendigheden af at undgå eksponering af fosteret
- ikke at donere blod under behandling og i mindst 20 måneder efter sidste dosis
- Information til kvinder i den fertile alder
- Information til mænd
- At returnere ubrugte kapsler ved behandlingens afslutning (bortskaffelse vil afhænge af lokale retningslinjer)
- Telefonnummer i tilfælde af nødsituation



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Odomzo 200 mg hårde kapsler  
sonidegib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder 200 mg sonidegib (som fosfat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Læs indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler

10 x 1 hård kapsel

30 x 1 hård kapsel

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Kapslen må ikke knuses, åbnes eller tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Risiko for alvorlige fostermisdannelser.

Må ikke anvendes under graviditet eller amning.

Odomzo-programmet om svangerskabsforebyggelse skal overholdes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1030/001	10 hårde kapsler
EU/1/15/1030/002	30 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Odomzo 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Odomzo 200 mg kapsler  
sonidegib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Odomzo 200 mg hårde kapsler sonidegib

Odomzo kan give alvorlige fosterskader. Det kan medføre, at et barn dør før fødslen eller kort tid efter fødslen. Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Du skal følge vejledningen om prævention, som er i denne indlægsseddel.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Odomzo
3. Sådan skal du tage Odomzo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Hvad er Odomzo?

Odomzo indeholder det aktive stof sonidegib. Det er medicin mod kræft.

##### Dette bruges Odomzo til

Odomzo bruges til at behandle voksne med en type hudkræft, der hedder basalcellecarcinom. Det bruges, når kræften har spredt sig lokalt og ikke kan behandles med operation eller strålebehandling.

##### Sådan virker Odomzo

Den normale udvikling af celler kontrolleres af forskellige kemiske signaler. Hos patienter med basalcellecarcinom opstår der forandringer i genet, der kontrollerer en del af denne proces kaldet "hedgehog-vejen". Dette aktiverer signalet, som får kræftceller til at vokse ude af kontrol. Odomzo virker ved at blokere denne proces, og dermed forhindre kræftceller i at vokse og dele sig.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Odomzo

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt, særligt om Odomzos virkninger på ufødte babyer.

Læs og følg anvisningerne i patientbrochuren og patientkortet, som du får af din læge, grundigt.

##### Tag ikke Odomzo

- hvis du er allergisk over for sonidegib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Odomzo (angivet i

punkt 6).

- hvis du er gravid eller tror du kan være gravid. Dette skyldes, at Odomzo kan medføre skade eller dødsfald for dit ufødte barn (se ”Graviditet”).
- hvis du ammer. Dette skyldes, at det ikke vides, om Odomzo bliver udskilt i brystmælk og dermed kan skade barnet (se ”Amning”).
- hvis du kan blive gravid, men ikke kan eller ikke vil tage de nødvendige forholdsregler mod graviditet, som er angivet i Odomzos program for svangerskabsforebyggelse.

Tag ikke Odomzo, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager Odomzo.

Du kan finde flere oplysninger om ovenstående punkter under overskrifterne ”Graviditet”, ”Amning”, ”Frugtbarhed” og ”Prævention til kvinder og mænd”.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

- Odomzo kan give muskelproblemer. Hvis du tidligere har haft muskelkramper eller muskelsvækkelse, eller hvis du tager anden medicin, skal du fortælle det til din læge, før du tager Odomzo. Noget medicin (fx medicin mod forhøjet kolesterol) kan øge risikoen for muskelproblemer. Fortæl det **straks** til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får ondt i musklerne, eller hvis du får uforklarlige muskelkramper eller muskelsvækkelse under behandling med Odomzo. Din læge vil måske ændre din dosis eller midlertidigt stoppe eller helt afbryde din behandling.
- Du må ikke give blod, så længe du er i behandling med Odomzo og i 20 måneder, efter at din behandling er afsluttet.
- Som mand må du ikke være sæddonor på noget tidspunkt under behandlingen og i 6 måneder efter den sidste dosis.
- Din læge vil kontrollere din hud regelmæssigt for en anden type kræft, der hedder pladecellecarcinom (SCC). Det vides ikke, om der kan være en sammenhæng mellem SCC og behandling med Odomzo. Denne type kræft opstår som regel på solskadet hud, spredt sig ikke og kan kureres. Fortæl det til lægen, hvis du bemærker forandringer på din hud.
- Giv aldrig denne medicin til andre. Du skal returnere ubrugte kapsler efter endt behandling. Spørg din læge eller apotekspersonalet om, hvor du kan returnere kapslerne.

### **Blodprøver under behandling med Odomzo**

Din læge vil tage blodprøver før behandlingen og eventuelt også under behandlingen. Blodprøverne bruges til at kontrollere dine musklers sundhedstilstand ved at måle indholdet af enzymet kreatinkinase i dit blod.

### **Børn og unge (under 18 år)**

Odomzo må ikke bruges til børn og unge under 18 år. Problemer med voksende tænder og knogler er set med dette lægemiddel. Odomzo kan muligvis stoppe knoglernes vækst hos børn og unge. Dette kan også ske efter behandlingens ophør.

### **Brug af anden medicin sammen med Odomzo**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept samt naturlægemidler. Dette skyldes, at Odomzo kan påvirke måden medicinen virker på. Visse andre typer medicin kan også påvirke Odomzos virkning eller øge risikoen for, at du får bivirkninger.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager en eller flere af følgende:

- medicin, som fx statiner og fibrinsyrederivater mod forhøjet kolesterol og lipider
- B3-vitamin, som også kaldes niacin
- medicin, som fx methotrexat, mitoxantron, irinotecan eller topotecan mod visse typer af kræft eller mod andre sygdomme som leddegigt (rheumatoid arthritis) og psoriasis
- medicin, som fx telithromycin, rifampicin eller rifabutin mod bakterieinfektioner
- medicin, som fx ketoconazol (bortset fra shampoo og creme), itraconazol, posaconazol eller voriconazol mod svampeinfektioner
- medicin, som fx chloroquin og hydroxychloroquin mod parasitære infektioner og mod andre sygdomme som leddegigt eller lupus erythematosus



- medicin, som fx ritonavir, saquinavir eller zidovudin mod AIDS eller HIV
- medicin, som fx carbamazepin, phenytoin eller phenobarbital mod akutte krampeanfald
- medicin, som hedder nefazodon mod depression
- medicin, som hedder penicillamin mod leddegigt
- et naturlægemiddel, som hedder perikon (kaldes også *Hypericum perforatum*) mod depression.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Odomzo.

Disse typer medicin skal anvendes med forsigtighed eller skal måske undgås under din behandling med Odomzo. Hvis du tager et eller flere af dem, vil din læge måske ordinere et andet lægemiddel til dig.

Under din behandling med Odomzo skal du også fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får ordineret andre lægemidler, som du ikke tog i forvejen.

### **Graviditet**

Tag ikke Odomzo, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid under din behandling eller i de første 20 måneder efter, at din behandling er afsluttet. Du skal straks holde op med at tage Odomzo og tale med din læge, hvis du bliver gravid eller tror, du kan være gravid. Odomzo kan give alvorlige fosterskader eller være livsfarligt for det ufødte barn. Specifikke anvisninger (Odomzo's program for svangerskabsforebyggelse) givet til dig af din læge indeholder information særligt om virkningen af Odomzo på ufødte babyer.

### **Amning**

Du må ikke amme under behandling eller i de første 20 måneder, efter at din behandling er afsluttet. Det vides ikke, om Odomzo bliver udskilt i brystmælk og dermed kan skade barnet.

### **Frugtbarhed**

Odomzo kan påvirke mænds og kvinders frugtbarhed. Tal med din læge, hvis du har planer om at få børn i fremtiden.

### **Prævention til kvinder og mænd**

#### Kvinder

Før du begynder at tage Odomzo, skal du spørge din læge, om du kan blive gravid; også selvom dine menstruationer er stoppet (overgangsalder). Det er vigtigt, at du spørger lægen, om der er risiko for, at du kan blive gravid.

Hvis du kan blive gravid:

- Du skal tage nogle forholdsregler, så du ikke bliver gravid, mens du tager Odomzo.
- Du skal anvende to præventionsmetoder; en yderst effektiv metode og en barrieremetode (se eksemplerne herunder), så længe du tager Odomzo.
- Du skal blive ved med at anvende denne prævention i 20 måneder efter, at du er holdt op med at tage Odomzo fordi der stadig kan være spor tilbage af medicinen i din krop efter lang tid.

Din læge vil drøfte med dig, hvilken præventionsmetode der passer bedst til dig.

Du skal bruge én yderst effektiv metode, som fx:

- spiral
- kirurgisk sterilisation.

Du skal også bruge en barrieremetode, som fx:

- kondom (så vidt muligt med sæddræbende creme)
- pessar (så vidt muligt med sæddræbende creme).

Din læge vil undersøge om du er gravid:

- mindst 7 dage før behandlingen starter – for at være sikker på at du ikke allerede er gravid
- hver måned under behandlingen.

Under behandlingen og i de første 20 måneder efter, at din behandling er afsluttet, skal du straks fortælle det til lægen, hvis:

- du tror, din prævention af en eller anden grund ikke har virket
- dine menstruationer stopper
- du holder op med at bruge prævention
- du får behov for at skifte prævention.

### Mænd

Mens du tager Odomzo, skal du altid bruge kondom (så vidt muligt med sæddræbende creme), når du har samleje med en kvindelig partner; også selvom du er steriliseret. Det skal du fortsat gøre i 6 måneder efter, at din behandling er afsluttet.

Fortæl det straks til lægen, hvis din partner bliver gravid, mens du tager Odomzo og i 6 måneder efter, din behandling er afsluttet.

Du må ikke donere sæd under din behandling og i 6 måneder efter, at din behandling er afsluttet.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er ikke sandsynligt, at Odomzo vil påvirke din evne til at køre bil eller betjene værktøj eller maskiner. Tal med din læge, hvis du er i tvivl.

### **Odomzo indeholder lactose**

Odomzo indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Odomzo**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Sådan tages medicinen**

Den anbefalede dosis er 200 mg (1 kapsel) om dagen.

- Du må ikke spise noget, 2 timer før du tager Odomzo og 1 time efter, at du har taget Odomzo.
- Tag kapslen på nogenlunde samme tidspunkt hver dag. Det vil gøre det lettere for dig at huske, hvornår du skal tage din medicin.
- Kapslen skal synkes hel. Kapslen må ikke åbnes, tygges eller knuses. Enhver kontakt med kapslernes indhold skal undgås, da det kan have skadelige virkninger

Du må ikke ændre din dosis uden at tale med din læge. Den anbefalede dosis, som din læge har ordineret, må ikke overskrides. Hvis du kaster op efter, at du har sunket kapslen, må du ikke tage flere kapsler førend din næste planlagte dosis.

### **Så længe skal du tage Odomzo**

Fortsæt med at tage Odomzo, så længe din læge siger, at du skal gøre det. Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Odomzo, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har taget for meget Odomzo**

Hvis du har taget for meget Odomzo, eller hvis en anden ved et uheld tager din medicin, skal du straks kontakte en læge eller tage på hospitalet. Tag medicinen samt emballagen og indlægssedlen med.

### **Hvis du har glemt at tage Odomzo**

Hvis du glemmer at tage en dosis af Odomzo, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er mere end seks timer efter, at du skulle have taget din dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte kapsel.

### **Hvis du holder op med at tage Odomzo**

Du må ikke holde op med at tage Odomzo uden først at tale med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Odomzo kan give alvorlige fosterskader. Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin (se flere oplysninger i "Graviditet", "Amning", "Frugtbarhed" og "Prævention til mænd og kvinder" i punkt 2).

Hold straks op med at tage Odomzo, og fortæl det til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende, da det kan være tegn på en allergisk reaktion:

- problemer med at trække vejret eller synke
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals
- alvorlig hudkløe med rødt udslæt eller knopper.

### **Nogle bivirkninger kan være alvorlige**

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende:

- kraftige muskelkramper, muskelsmerter eller muskelsvækkelse. Dette kan være tegn på en lidelse kaldet rhabdomyolyse, som medfører nedbrydning af muskelvæv.
- mørk urin, nedsat urinmængde eller ingen urinproduktion. Dette kan være tegn på, at dine muskelfibre nedbrydes, hvilket er skadeligt for dine nyrer.

### **Andre bivirkninger**

Hvis en eller flere af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

**Meget almindelig:** Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- muskelkramper, muskelsmerter, smerter i knogler, ledbånd eller sener
- udebleven menstruation
- diarré eller halsbrand
- nedsat appetit
- hovedpine
- smagsforstyrrelser eller en mærkelig smag i munden
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- kløe
- hårtab
- træthed
- smerte
- vægttab.

**Almindelig:** Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- uro i maven eller fordøjelsesbesvær
- forstoppelse
- udslæt
- unormal hårvækst
- tørst, udskiller lille mængde urin, vægttab, tør rød hud, irritabilitet (mulige tegn på for lidt væske i kroppen, kaldet dehydrering).

Under behandlingen med Odomzo kan du også få nogle **unormale blodprøveresultater**. Disse kan advare din læge om mulige ændringer i, hvordan dele af din krop fungerer, fx:

- høje værdier af følgende enzymer: kreatinkinase (muskelfunktion), lipase og/eller amylase (bugspytkirtelfunktion), alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) (leverfunktion)
- høj kreatininværdi (nyrefunktion)
- højt blodsukker (kaldes også hyperglykæmi)
- lav hæmoglobinværdi (nødvendigt for transport af ilt i blodet)
- lav mængde hvide blodlegemer.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakning og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Odomzo indeholder:**

- Aktivt stof: sonidegib (som fosfat). Hver kapsel indeholder 200 mg sonidegib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Kapselindhold: crospovidon type A, lactosemonohydrat (se pkt. 2 ”Odomzo indeholder lactose”), magnesiumstearat, poloxamer 188, silica, kolloid vandfrinatriumlaurilsulfat
  - Kapslen: gelatine, jernoxid; rød (E172), titandioxid (E171).
  - Trykfarve: jernoxid; sort (E172), propylenglycol (E1520), shellac.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Odomzo 200 mg kapsler er lyserøde og uigennemsigtige. De er præget med ”SONIDEGIB 200MG” og ”NVR”.

Odomzo fås i perforerede enkeltdosis blistere, der indeholder 10 x 1 kapsel. Produktet fås i pakningsstørrelser på 10 og 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Tel: +49 21 440 39 90  
E-mail: info.de@sunpharma.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Sun Pharma Laboratorios S.L.  
Tel: +34 93 342 78 90

**France**

Sun Pharma France  
Tél:+33 1 41 44 44 50

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Sun Pharma Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 33 49 07 93

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel: +43 (1) 97 99 860

**Polska**

Ranbaxy (Poland)  
Tel.: +48 22 642 07 75

**Portugal**

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

**România**

Terapia S.A.  
Tel:+40 264 50 15 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Som led i programmet til forebyggelse af graviditet for patienter, der får Odomzo, vil alle patienter få udleveret:

- En patientbrochure
- Et patientkort

Se disse dokumenter for yderligere oplysninger.