

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Odomzo 200 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af sonidegibi (sem fosfat).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hart hylki inniheldur 38,6 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Ógegnisæ, bleik, hörð hylki sem innihalda hvítt eða næstum hvítt duft með kornum, með „NVR“ áprentað með svörtu bleki á hettuna og „SONIDEGIB 200MG“ áprentað með svörtu bleki á bolinn.

Stærðin á hylkjunum er „stærð #00“ (stærð 23,8 x 8,53 mm).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Odomzo er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með staðbundið, langt gengið grunnfrumukrabbamein, þar sem hvorki er unnt að beita læknanði skurðaðgerð né geislameðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Odomzo skal einungis ávísað af sérfræðilækni með reynslu af meðferð samþykktar ábendingar eða undir eftirliti hans.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg sonidegib til inntöku.

Halda skal meðferð áfram eins lengi og klínískur ávinningur er af meðferðinni eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Breytingar á skömmtum vegna aukningar kreatínfosfókínasa (CK) og vöðva-tengdra aukaverkana  
Nauðsynlegt getur verið að gera tímabundið hlé á skömmtun og/eða minnka skammta Odomzo meðferðar vegna aukningar CK og vöðva-tengdra aukaverkana.

Í töflu 1 eru teknar saman ráðleggingar um hlé á skömmtun og/eða minnkun skammta Odomzo meðferðar við meðhöndlun aukningar CK sem veldur einkennum og vöðva-tengdra aukaverkana (svo sem vöðvaverkja, vöðvakvilla og/eða vöðvakrampa).

**Tafla 1 Ráðlagðar skammtabreytingar og meðhöndlun aukningar CK sem veldur einkennum og vöðva-tengdra aukaverkana**

Alvarleiki aukningar CK	Ráðleggingar um skammtabreytingar* og meðhöndlun
1. stig [aukning CK >ULN - 2,5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Halda meðferð áfram með sama skammti og hafa eftirlit með þéttni CK vikulega þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi og mánaðarlega eftir það. Hafa eftirlit með breytingum á einkennum frá vöðvum þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi.</li> <li>Rannsaka nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi) reglulega og tryggja að sjúklingurinn fái nægilegt magn af vökva.</li> </ul>
2 stig <b>án</b> skerðingar á nýrnastarfsemi (Cr í sermi ≤ ULN) [aukning CK >2,5 x ULN - 5 x ULN]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gera hlé á meðferð og hafa eftirlit með þéttni CK vikulega þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi.</li> <li>Hafa eftirlit með breytingum á einkennum frá vöðvum þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi. Þegar þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi skal hefja meðferð að nýju með sömu skömmtum og mæla CK mánaðarlega eftir það.</li> <li>Rannsaka nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi) reglulega og tryggja að sjúklingurinn fái nægilegt magn af vökva.</li> <li>Ef einkennin koma fram að nýju skal gera hlé á meðferð þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi. Hefja skal meðferð aftur með 200 mg af sonidegibi annan hvern dag og fylgja sömu ráðleggingum um eftirlit. Ef einkennin eru enn til staðar þrátt fyrir skammta annan hvern dag skal íhuga að hætta meðferð.</li> </ul>
3. eða 4. stig <b>án</b> skerðingar á nýrnastarfsemi (Cr í sermi ≤ ULN) [3. stig (aukning CK >5 x ULN - 10 x ULN)] [4. stig (aukning CK >10 x ULN)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gera hlé á meðferð og hafa eftirlit með þéttni CK vikulega þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi. Hafa eftirlit með breytingum á einkennum frá vöðvum þar til þéttnin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi.</li> <li>Rannsaka nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi) reglulega og tryggja að sjúklingurinn fái nægilegt magn af vökva.</li> <li>Ef nýrnastarfsemi er <b>ekki skert</b> og þéttni CK verður aftur sú sem hún var í upphafi, skal íhuga að hefja meðferð aftur með 200 mg annan hvern dag. Mæla skal þéttni CK vikulega í 2 mánuði eftir að meðferð með sonidegibi er hafin að nýju og mánaðarlega eftir það.</li> </ul>

<p>2., 3. eða 4. stig <b>ásamt</b> skerðingu á nýrnastarfsemi (Cr í sermi &gt; ULN)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ef nýrnastarfsemi <b>er skert</b>, skal gera hlé á meðferð og tryggja að sjúklingurinn fái nægilegt magn af vökva og meta aðrar orsakir skertrar nýrnastarfsemi.</li> <li>• Hafa eftirlit með þéttni CK og kreatínins í sermi vikulega þar til þéttin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi. Hafa eftirlit með breytingum á einkennum frá vöðvum þar til þéttin er aftur orðin sú sem hún var í upphafi.</li> <li>• Ef þéttni CK og kreatínins í sermi verður aftur sú sem hún var í upphafi, skal íhuga að hefja meðferð aftur með 200 mg annan hvern dag og mæla þéttni CK vikulega í 2 mánuði og mánaðarlega eftir það. Annars skal hætta meðferð endanlega.</li> </ul>
---	---

\* Ráðleggingarnar um skammtabreytingar hér að ofan byggjast á CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 sem þróuð er af bandarísku krabbameinsstofnuninni (National Cancer Institute (USA)). CTCAE er stöðluð flokkun á aukaverkunum, notuð til að meta lyf fyrir krabbameinsmeðferð.

Cr: kreatínín; ULN: efri mörk eðlilegra gilda

#### Aðrar skammtabreytingar

Við meðhöndlun verulegra eða óbærilegra aukaverkana getur þurft að gera tímabundið hlé á skömmtum (með eða án skammtaminnkunar í kjölfarið) eða hætta meðferð.

Þegar nauðsynlegt er að gera hlé á skömmtun skal íhuga að hefja meðferð með Odomzo að nýju með sama skammti þegar aukaverkunin er aftur orðin  $\leq 1$ . stigs.

Ef nauðsynlegt er að minnka skammta skal minnka skammtinn í 200 mg annan hvern dag. Ef sama aukaverkunin kemur fram eftir að skipt hefur verið yfir á gjöf annan hvern dag og hún batnar ekki, skal íhuga að hætta meðferð með Odomzo.

Vegna langs helmingunartíma sonidegibs er búist við að full áhrif þess að gera hlé á skömmtun eða að breyta skömmtum sonidegibs á nokkrar aukaverkanir, komi fram eftir nokkrar vikur (sjá kafla 5.2).

#### Lengd meðferðar

Í klínískum rannsóknum var meðferð með Odomzo haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Leyft var að gera hlé á meðferð í allt að 3 vikur, byggt á einstaklingsbundnu þoli.

Ávinningur af áframhaldandi meðferð skal metinn reglulega þar sem æskileg meðferðarlengd er mismunandi milli sjúklinga.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Sonidegib hefur ekki verið rannsakað í sérstakri lyfjahvarfarannsókn hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum er brotthvarf sonidegibs um nýru óverulegt. Í lyfjahvarfagreiningu hjá þýði kom fram að væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði ekki marktæk áhrif á úthreinsun (CL/F) sonidegibs, sem bendir til þess að ekki þurfi að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

##### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir (≥65 ára)*

Upplýsingar um öryggi og verkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri benda ekki til þess að breyta þurfi skömmtum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Odomzo hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára með grunnfrumkrabbamein. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Odomzo er ætlað til inntöku. Hylkin verður að gleypa í heilu lagi. Hvorki má tyggja hylkin né mylja þau. Ekki má opna hylkin vegna hættu á vansköpunarvaldandi áhrifum (sjá kafla 5.3).

Odomzo verður að taka inn að minnsta kosti tveimur klst. eftir máltíð og að minnsta kosti einni klst. fyrir næstu máltíð til að koma í veg fyrir aukna hættu á aukaverkunum vegna aukinnar útsetningar fyrir sonidegibi þegar það er tekið með máltíð (sjá kafla 5.2). Ef sjúklingurinn kastar upp meðan á meðferðinni stendur á ekki að gefa sjúklingnum annan skammt fyrir en komið er að næsta áætlaða skammti.

Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og eftir því er munað, nema meira en sex klst. séu liðnar síðan átti að taka hann. Í slíkum tilvikum skal sjúklingurinn bíða og taka næsta áætlaða skammt.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjósttagjöf (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Konur á barneignaraldri sem ekki fylgja getnaðarvarnaáætlun (Pregnancy Prevention Programme) fyrir Odomzo (sjá kafla 4.4 og 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Vöðva-tengdar aukaverkanir

Í II. stigs lykilrannsókninni komu fram vöðvakrampar, vöðvaverkir, vöðvakvilli og aukning á CK. Meirihluti sjúklinga á meðferð með Odomzo 200 mg á sólarhring sem fékk 2. stigs eða hærru aukningu á CK fékk einkenni frá vöðvum á undan aukningu á CK. Hjá flestum sjúklingum gengu einkenni frá vöðvum og aukningu á CK til baka með viðeigandi meðhöndlun.

Upplýsa verður alla sjúklinga sem hefja meðferð með Odomzo um hættu á vöðva-tengdum aukaverkunum, þar með talið hugsanlegri rákvöðvalýsu. Það verður að ráðleggja þeim um að greina fljótt frá öllum óútskýrðum vöðvaverkjum, eymslum eða máttleysi meðan á meðferð með Odomzo stendur eða ef einkenni eru áfram til staðar eftir að meðferð er hætt.

Kanna skal þéttni CK áður en meðferð er hafin og í samræmi við klínískar þarfir eftir það, t.d. ef greint er frá vöðva-tengdum einkennum. Ef aukning á CK greinist sem klínískt er vert að huga að skal leggja mat á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Fylgja skal leiðbeiningum um breytingar á skömmtum eða hlé á meðferð (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að meðhöndla mikla aukningu á CK með stuðningsmeðferð, þar með talið viðeigandi vökvun, í samræmi við staðbundnar verklagsreglur og leiðbeiningar um meðferð.

Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til vöðva-tengdra einkenna ef Odomzo er notað ásamt ákveðnum lyfjum sem geta aukið hugsanlega hættu á að fá eitruverkanir á vöðva (t.d. CYP3A3 hemlar, chloroquin, hydroxychloroquin, fibrínsýruafleiður, penicillamín, zidovudin, niacin og HMG-CoA redúktasahemlar) (sjá kafla 4.5).

Hafa verður náíð eftirlit með sjúklingum með tauga- og vöðvakvilla (t.d. vöðvabólgujúkdóma, vöðvarýrnun, blandaða hreyfitaugahrörnun (amyotrophic lateral sclerosis), vistu (spinal muscular atrophy)) vegna aukinnar hættu á eiturverkunum á vöðva.

### Fósturvísis-/fósturdauði eða alvarlegir fæðingargallar

Odomzo getur valdið fósturvísis-fósturdauða eða alvarlegum fæðingargöllum þegar það er notað hjá konum á meðgöngu. Á grundvelli verkunarmáta hefur verið sýnt fram á í dýrarannsóknnum að sonidegib er vansköpunarvaldandi og hefur eituráhrif á fóstur. Konur á meðferð með Odomzo mega ekki vera þungaðar eða verða þungaðar meðan á meðferðinni stendur og í 20 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

### Skilgreining á konum á barneignaraldri

Í getnaðarvarnaáætlun (Pregnancy Prevention Programme) fyrir Odomzo er kona á barneignaraldri skilgreind sem kynþroska kona

- sem hefur haft blæðingar á einhverjum tímamarki 12 mánuði áður en meðferðin hefst,
- sem hefur ekki undirgengist legnám eða sem báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir úr, eða sem ekki er með læknisfræðilega staðfest snemmbær tíðahvörf,
- sem er ekki með XY arfgerð, Turner's heilkenni eða vanþroska leg (uterine agenesis),
- sem fær tíðateppu í kjölfar krabbameinsmeðferðar, þar með talið meðferðar með Odomzo.

### Ráðgjöf

#### Fyrir konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri sem ekki fylgja getnaðarvarnaáætlun fyrir Odomzo mega ekki nota Odomzo. Kona á barneignaraldri verður að skilja að:

- Odomzo veldur hættu á vansköpun hjá fósturinu.
- Hún má ekki taka Odomzo ef hún er þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- Heilbrigðisstarfsmaður þarf að gera hjá henni þungunarpróf, sem verður að vera neikvætt, innan 7 daga áður en meðferð með Odomzo hefst.
- Þungunarpróf verður að vera neikvætt mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur, jafnvel þótt hún sé með tíðateppu.
- Hún má ekki verða þunguð meðan á meðferð með Odomzo stendur og í 20 mánuði eftir að hún tekur síðasta skammtinn.
- Hún verður að geta notað virka getnaðarvörn.
- Hún verður að nota tvenns konar ráðlagðar getnaðarvarnir (sjá kaflann „Getnaðarvarnir“ hér fyrir neðan og kafla 4.6) á meðan hún er á meðferð með Odomzo, nema hún skuldbindi sig til að hafa ekki kynmök (skírlífi).
- Hún verður að segja heilbrigðisstarfsmanninum frá því ef eitthvað af eftirtöldu kemur fyrir meðan á meðferðinni stendur og í 20 mánuði eftir að hún tekur síðasta skammtinn:
  - hún verður þunguð eða telur af einhverri ástæðu að hún gæti verið þunguð,
  - hún missir úr áætlaðar blæðingar,
  - hún hættir að nota getnaðarvörn nema hún hafi skuldbundið sig til að hafa ekki kynmök (skírlífi),
  - hún þarf að skipta um getnaðarvörn.
- Hún má ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Odomzo stendur og í 20 mánuði eftir að hún tekur síðasta skammtinn.

#### Fyrir karla

Sonidegib getur borist yfir í sæði. Til að koma í veg fyrir hugsanlega útsetningu fósturs á meðgöngu verður karlkyns bólfélagi að skilja að:

- Odomzo veldur hættu á vansköpun hjá fósturinu ef hann stundar óvarin kynmök með þungaðri konu.
- Hann verður alltaf að nota ráðlagðar getnaðarvarnir (sjá kaflann „Getnaðarvarnir“ hér fyrir

neðan og kafla 4.6).

- Hann mun segja heilbrigðisstarfsmanninum frá því ef maki hans verður þungaður meðan hann er á meðferð með Odomzo eða í 6 mánuði eftir að hann tekur síðasta skammtinn.

#### Fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Heilbrigðisstarfsmenn verða að fræða sjúklingana svo þeir skilji og meðtaki öll skilyrði Odomzo getnaðarvarnaáætlunarinnar.

#### Getnaðarvarnir

##### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota tvenns konar ráðlagðar getnaðarvarnir, þar með talið eina mjög virka aðferð og hindrandi getnaðarvörn meðan á meðferð með Odomzo stendur og í 20 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

##### Karlar

Karlkyns sjúklingar, jafnvel þeir sem hafa gengist undir sádrásarúrnám, verða alltaf að nota smökk (með sæðisdrepani efni, ef fáanlegt) þegar þeir stunda kynmök með kvenkyns félaga meðan þeir eru á meðferð með Odomzo og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6 og 5.3).

#### Þungunarpróf

Ganga verður úr skugga um hvort kona á barneignaraldri sé þunguð innan 7 daga áður en meðferð með Odomzo er hafin og mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur með rannsókn sem heilbrigðisstarfsmaður framkvæmir. Lágmarksnákvæmni þungunarprófa skal vera 25 ma.e./ml eftir því sem fáanlegt er á hverjum stað. Ef þungun er staðfest má ekki hefja meðferð. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur verður að hætta að taka Odomzo tafarlaust (sjá kafla 5.3). Sjúklingar sem fá tíðateppu meðan á meðferð með Odomzo stendur eiga að halda áfram að fara mánaðarlega í þungunarpróf meðan á meðferðinni stendur.

#### Takmarkanir á ávísun og afgreiðslu hjá konum á barneignaraldri

Upphafleg ávísun og afgreiðsla Odomzo skal eiga sér stað innan 7 daga frá neikvæðu þungunarprófi. Ávísun Odomzo skal takmarkast við 30 daga meðferð, þar sem endurnýja þarf ávísun fyrir áframhaldandi meðferð.

#### Fræðsluefni

Til að hjálpa heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum að komast hjá útsetningu fósturvísis og fósturs fyrir Odomzo mun markaðsleyfishafinn útvega fræðsluefni (Getnaðarvarnaáætlun fyrir Odomzo) til að undirstrika hugsanlega áhættu sem tengist notkun lyfsins.

#### Blóðgjöf

Leiðbeina skal sjúklingum um að gefa ekki blóð meðan þeir eru á meðferð með Odomzo og í að minnsta kosti 20 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### Sæðisgjöf

Karlkyns sjúklingar eiga ekki að gefa sæði meðan á meðferð með Odomzo stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### Ótímabær samruni kasta (epiphyses)

Tilkynnt hefur verið um ótímabæran samruna kasta hjá börnum sem eru útsett fyrir hemlum Hedgehog (Hh) boðferilsins. Í sumum tilvikum þróaðist samruninn eftir að notkun lyfsins var hætt (sjá kafla 4.8).

## Milliverkanir

Forðast skal samhliðameðferð með öflugum CYP virkjum (t.d. rifampicin, carbamazepin eða fenytoin) því ekki er hægt að útiloka hættu á minnkaðri plasmabéttni og minnkaðri verkun sonidegibs (sjá einnig kafla 4.5).

## Flöguþekjukurabbamein í húð

Sjúklingar með langt gengið grunnfrumukurabbamein eru í aukinni hættu á að fá flöguþekjukurabbamein í húð. Greint hefur verið frá flöguþekjukurabbameini í húð hjá sjúklingum með langt gengið grunnfrumukurabbamein á meðferð með Odomzo. Ekki hefur verið ákvarðað hvort flöguþekjukurabbamein í húð tengist meðferð með Odomzo. Því skal hafa reglulegt eftirlit með öllum sjúklingum meðan þeir eru á meðferð með Odomzo og flöguþekjukurabbamein í húð meðhöndlað samkvæmt hefðbundnum aðferðum.

## Viðbótarvarúðarráðstafanir

Leiðbeina skal sjúklingum um að gefa aldrei öðrum einstaklingum þetta lyf. Sjúklingurinn skal tafarlaust farga öllum hylkjum sem eru ónotuð þegar meðferðinni lýkur í samræmi við gildandi reglur (t.d. með því að skila hylkjunum í apótekið eða til læknisins).

## Hjálparefni

Odomzo hylki innihalda laktósaehýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Sonidegib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 og samhliðanotkun öflugra hemla eða virkja CYP3A4 getur marktækt aukið eða dregið úr þéttni sonidegibs.

### Lyf sem geta aukið plasmabéttni sonidegibs

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliðanotkun staks 800 mg skammts af sonidegibi og ketoconazols (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 14 daga), sem er öflugur CYP3A hemill, 2,25-faldri aukningu á AUC fyrir sonidegib og 1,49-faldri aukningu á  $C_{max}$  fyrir sonidegib, samanborið við sonidegib eitt sér. Samhliðanotkun með öflugum CYP3A4 hemlum sem stendur yfir í lengri tíma (þ.e. lengur en 14 daga) mun leiða til meiri breytinga á útsetningu fyrir sonidegibi samkvæmt líkönum. Ef nauðsynlegt er að nota öflugan CYP3A hemil samhliða skal minnka skammt sonidegibs í 200 mg annan hvorn dag. Öflugir CYP3A hemlar eru meðal annars, en ekki takmarkað við, ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol og nefazodon. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana ef eitthvert þessara lyfja er notað samhliða sonidegibi.

### Lyf sem geta dregið úr plasmabéttni sonidegibs

Hjá heilbrigðum einstaklingum olli samhliðanotkun staks 800 mg skammts af sonidegibi og rifampicins (600 mg á sólarhring í 14 daga), sem er öflugur CYP3A virkir, 72% minnkun á AUC fyrir sonidegib og 54% minnkun á  $C_{max}$  fyrir sonidegib, samanborið við sonidegib gefið eitt sér. Samhliðanotkun sonidegibs með öflugum CYP3A virkjum dregur úr plasmabéttni sonidegibs. Forðast skal samhliðanotkun sonidegibs með öflugum CYP3A virkjum, þar með talið en ekki takmarkað við carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og jóhannesarjurt (St John's Wort, *Hypericum perforatum*). Ef nota verður öflugan CYP3A4 virkja samhliða sonidegibi, skal íhuga að auka sólarhringsskammt sonidegibs í 400-800 mg. Búist er við að þessi skammtur af sonidegibi lagi AUC að bilinu sem kemur fram þegar virkjar eru ekki notaðir, samkvæmt lyfjahvarfaupplýsingum þegar samhliðameðferð með virkjanum er ekki lengri en 14 dagar. Lengri samhliðameðferð með virkja er ekki ráðlögð vegna þess að útsetning fyrir sonidegibi mun minnka og þetta getur dregið úr verkun.



Hefja skal meðferðina að nýju með skammtinum af sonidegibi sem notaður var áður en meðferðin með öfluga virkjanum hófst ef meðferð með öfluga virkjanum er hætt.

Niðurstöður klínískrar rannsóknar sýna breytingu á útsetningu fyrir sonidegibi (32% minnkun á AUC og 38% minnkun á  $C_{max}$ ) eftir samhliðanotkun staks skammts af Odomzo 200 mg og esómeprazóls (prótónpumpuhemill) við 40 mg á sólarhring í 6 daga hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessi milliverkun er ekki talin vera klínískt mikilvæg.

#### Áhrif sonidegibs á önnur lyf

Sonidegib er samkeppnishemill á CYP2B6 og CYP2C9 *in vitro*. Niðurstöður rannsóknar á milliverkunum milli lyfja hjá krabbameinssjúklingum sýndi hins vegar að samhliðameðferð með sonidegibi hafði ekki áhrif á altæka útsetningu fyrir bupropioni (hvarfefni CYP2B6) og warfarini (hvarfefni CYP2C9). Sonidegib er einnig hemill á BCRP (breast cancer resistance protein) (IC50 ~1,5µM). Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum á samhliðameðferð með hvarfefnum BCRP flutningspróteina með tilliti til aukaverkana. Forðast skal notkun lyfja sem eru BCRP hvarfefni með þröngt lækningalegt meðferðarbil (t.d. methotrexat, mitoxantron, irinotecan, topotecan).

#### Lyf sem geta aukið vöðva-tengdar aukaverkanir

Vegna skörunar á eiturverkunum gætu sjúklingar á meðferð með Odomzo, sem einnig eru á meðferð með lyfjum sem þekkt er að auka hættu á vöðva-tengdum eiturverkunum, verið í aukinni hættu á að fá vöðva-tengdar eiturverkanir. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum og íhuga að breyta skömmtum ef einkenni frá vöðvum koma fram.

Í II. stigs lykilrannsókninni voru 12 (15,2%) sjúklingar á meðferð með Odomzo 200 mg einnig á meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum (9 á pravastatíni, 3 á HMG-CoA redúktasahemlum sem ekki voru pravastatín þar með talið rosuvastatín og simvastatín). Af þessum sjúklingum fengu 7 (58,3%) allt að 1. stigs vöðvaeinkenni á meðan 43 (64,1%) sjúklingar sem ekki voru á meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum fengu allt að 3. stigs einkenni. Enginn sjúklingur á meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum fékk 3./4. stigs aukningu á CK, samanborið við 6 (9,0%) sjúklinga sem ekki voru á meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum.

#### Milliverkanir við mat

Aðgengi sonidegibs eykst þegar matur er til staðar (sjá kafla 5.2). Odomzo verður að taka að minnsta kosti tveimur klst. eftir máltíð og að minnsta kosti einni klst. fyrir næstu máltíð.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Vegna hættu á fóstur-/fósturvísisdauða eða alvarlegum fæðingargöllum af völdum sonidegibs mega konur á meðferð með Odomzo ekki vera þungaðar eða verða þungaðar meðan á meðferðinni stendur og í 20 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.4).

Konur á barneignaraldri sem ekki fylgja getnaðarvarnaáætlun (Pregnancy Prevention Programme) fyrir Odomzo mega ekki nota Odomzo (sjá kafla 4.3).

#### Ef þungun á sér stað eða tíðablæðingar eiga sér ekki stað

Ef sjúklingurinn verður þungaður, tíðablæðingar eiga sér ekki stað, eða ef af einhverri ástæðu er grunur um að þungun hafi átt sér stað, verður sjúklingurinn að láta lækinn tafarlaust vita.

Ef tíðablæðingar falla niður í lengri tíma meðan á meðferð með Odomzo stendur skal telja það vísbendingu um þungun þar til læknisfræðilegt mat og staðfesting liggja fyrir.

## Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að geta notað virka getnaðarvörn. Þær verða að nota tvenns konar ráðlagðar getnaðarvarnir, þar með talið eina mjög virka aðferð og hindrandi vörn meðan á meðferð með Odomzo stendur og í 20 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn. Konur á barneignaraldri sem eru með óreglulegan tíðahring eða sem blæðingar hafa stöðvast hjá verða að fylgja öllum leiðbeiningum um virka getnaðarvörn.

### Karlar

Ekki er vitað hvort sonidegib finnist í sæði. Karlar eiga ekki að geta börn eða gefa sæði meðan á meðferð með Odomzo stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Til að koma í veg fyrir hugsanlega útsetningu fósturs á meðgöngu verða karlkyns sjúklingar, jafnvel þeir sem hafa gengist undir sáðrásarúrnám, alltaf að nota smokk (með sæðisdrepani efni, ef fánlegt) þegar þeir stunda kynmök með kvenkyns félaga meðan á meðferð með Odomzo stendur og í 6 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn.

### Eftirtalið eru ráðlagðar mjög virkar aðferðir

- Ófrjósemisaðgerð á eggjaleiðurum hjá konum
- Sáðrásarúrnám
- Lykkjan (legverja)

### Eftirtalið eru ráðlagðar hindrandi getnaðarvarnir

- Allir smokkar fyrir karla (með sæðisdrepani efni, ef fánlegt)
- Hettan (með sæðisdrepani efni, ef fánlegt)

## Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sonidegibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt vansköpunarvaldandi áhrif og eituráhrif á fóstur (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Odomzo á meðgöngu.

## Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort sonidegib skilst út í brjóstamjólk. Vegna þess að hugsanlega geta komið fram alvarlegar aukaverkanir, svo sem alvarleg þroskafrávik, hjá nýbura/ungbarni á brjósti af völdum sonidegibs mega konur ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Odomzo stendur eða í 20 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 5.3).

## Frjósemi

Niðurstöður úr rannsóknum hjá rottum og hundum benda til þess að meðferð með Odomzo geti haft óafturkræf áhrif á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Auk þess hefur komið fram tíðateppa í klínískum rannsóknum hjá konum á barneignaraldri (sjá kafla 4.8). Ræða skal aðferðir til að viðhalda frjósemi við konur á barneignaraldri áður en meðferð með Odomzo er hafin.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Odomzo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Lagt var mat á öryggi Odomzo í II. stigs lykilrannsókninni hjá samtals 229 fullorðnum sjúklingum með grunnfrumukrabbamein, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum. Sjúklingar fengu meðferð með Odomzo 200 mg á sólarhring (n=79) eða Odomzo 800 mg á sólarhring (n=150). Miðgildi lengdar meðferðar var 11,0 mánuðir hjá sjúklingum á meðferð með ráðlagða 200 mg

skammtinum af Odomzo (á bilinu 1,3 til 41,3 mánuðir). Eitt dauðsfall átti sér stað meðan á meðferðinni stóð eða innan 30 daga frá því að síðasti skammturinn var tekinn inn hjá annaðhvort sjúklingum með grunnfrumkrabbamein með meinvörpum eða langt gengið staðbundið grunnfrumkrabbamein á meðferð með Odomzo 200 mg.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá  $\geq 10\%$  sjúklinga á meðferð með Odomzo 200 mg voru vöðvakrampar, hárlós, bragðskynstruflun, þreyta, ógleði, stoðkerfisverkir, niðurgangur, þyngdartap, minnkuð matarlyst, vöðvaverkir, kviðverkir, höfuðverkur, verkir, uppköst og kláði.

Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar sem komu fram hjá  $\geq 2\%$  sjúklinga á meðferð með Odomzo 200 mg voru þreyta, þyngdartap og vöðvakrampar.

Aukaverkanir sem greint var frá (tafla 2) voru algengari hjá sjúklingum á meðferð með Odomzo 800 mg en hjá sjúklingum á meðferð með Odomzo 200 mg fyrir utan stoðkerfisverki, niðurgang, kviðverki, höfuðverk og kláða. Þetta átti einnig við um 3./4. stigs aukaverkanirnar fyrir utan þreytu.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengdust ráðlagða skammtinum klínísku í II. stigs lykilrannsókninni (tafla 2) eru flokkaðar eftir MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) líffæraflokkun, útgáfu 18. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 2 Aukaverkanir sem komu fram í II. stigs lykilrannsókninni**

Aðallíffæraflokkur Valheiti	Tíðni, öll stig 200 mg
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar
Vökvaskortur	Algengar
<b>Taugakerfi</b>	
Bragðskynstruflun	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar
<b>Meltingarfæri</b>	
Ógleði	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar
Kviðverkir	Mjög algengar
Uppköst	Mjög algengar
Meltingartruflun	Algengar
Hægðatregða	Algengar
Maga- og vélindabakfæði	Algengar
<b>Húð og undirhúð</b>	
Hárlós	Mjög algengar
Kláði	Mjög algengar
Útbrot	Algengar
Óeðlilegur hárvöxtur	Algengar
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>	
Vöðvakrampar	Mjög algengar
Stoðkerfisverkir	Mjög algengar
Vöðvaverkir	Mjög algengar
Vöðvakvilli [vöðvaþreyta og vöðvaslappleiki]	Algengar

<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Tíðateppa*	Mjög algengar
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Þreyta	Mjög algengar
Verkir	Mjög algengar
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Þyngdartap	Mjög algengar
* Af þeim 79 sjúklingum sem fengu Odomzo 200 mg voru 5 konur á barneignaraldri. Meðal þessara kvenna kom tíðateppa fram hjá 1 sjúklingi (20%).	

#### Klínískt mikilvægar óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofufrófum

Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofufrófum af 3./4. stigi sem oftast var greint frá, af tíðni  $\geq 5\%$  hjá sjúklingum á meðferð með Odomzo 200 mg voru aukning lípasa og aukning á CK í blóði (tafla 3).

**Tafla 3 Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofufrófum\***

Rannsóknastofufróf	Tíðni, öll stig 200 mg
<b>Gildi blóðmyndar</b>	
Minnkaður blóðrauði	Mjög algengar
Fækkun eitilfrumna	Mjög algengar
<b>Lífefnafræðileg gildi</b>	
Aukið kreatínín í sermi	Mjög algengar
Aukinn kreatínfosfókínasi (CK) í sermi	Mjög algengar
Aukinn blóðsykur	Mjög algengar
Aukinn lípasi	Mjög algengar
Aukinn alanín amínótransamínasi (ALT)	Mjög algengar
Aukinn aspartat amínótransamínasi (AST)	Mjög algengar
Aukinn amýlasi	Mjög algengar
* Samkvæmt verstu rannsóknastofufildum eftir meðferð óháð upphafsgildi, flokkun samkvæmt CTCAE útgáfu 4.03	

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### Vöðva-tengdar aukaverkanir þar með talið aukning á CK

Eiturverkanir á vöðva er klínískt mikilvægasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum á meðferð með sonidegibi og er talin tengjast notkun allra lyfja í lyfjaflokknum hemlar á Hedgehog (Hh) boðleiðina. Í II. stigs lykilrannsókninni voru vöðvakrampar algengasta „vöðva-tengda“ aukaverkunin og var greint frá henni hjá færri sjúklingum í Odomzo 200 mg hópnum (54%) en í Odomzo 800 mg hópnum (69%).

Greint var frá 3./4. stigs aukningu á CK í blóði hjá 8% sjúklinga á meðferð með Odomzo 200 mg. Meirihluti sjúklinga sem fékk aukningu á CK af 2. stigi eða meira fékk einkenni frá vöðvum á undan CK aukningunni. Hjá þessum sjúklingum var miðgildi tíma fram að aukningu á rannsóknastofufildum CK upp í 2. stig og alvarlegra 12,9 vikur (á bilinu 2 til 39 vikur) eftir að meðferð með Odomzo var hafin og miðgildi tíma þar til gekk til baka (að eðlilegum gildum eða 1. stigi) var 12 dagar (95% CI 8 til 14 dagar).

Einn sjúklingur á meðferð með Odomzo 200 mg fékk einkenni frá vöðvum og aukningu á CK umfram 10x eðlileg efri mörk (ULN) og þurfti að fá vökva í æð, samanborið við 6 sjúklinga sem fengu Odomzo 800 mg.

Í II. stigs lykilrannsókninni var ekkert tilkynnt tilvik rákvöðvalýsu staðfest (skilgreint sem CK þéttni  $>10$  falt hærrí en fyrir meðferð eða upphafspéttni eða  $>10x$  eðlileg efri mörk ef ekki var greint frá neinni upphafspéttni auk 1,5-faldrar aukningar á kreatíníni í sermi miðað við þéttni fyrir meðferð eða

upphafspéttni). Hins vegar var staðfest eitt tilvik hjá sjúklingi á meðferð með Odomzo 800 mg í rannsókn sem ekki var lykilrannsókn.

### Tíðateppa

Í II. stigs lykilrannsókninni fengu 2 (14,3%) af 14 konum sem annaðhvort gátu eignast börn eða voru á barneignaraldri sem höfðu gengist undir ófrjósemisaðgerð þar sem bundið var fyrir eggjaleiðara, tíðateppu meðan á meðferð með Odomzo 200 mg eða 800 mg einu sinni á sólarhring.

### Börn

Öryggismat varðandi börn grundvallast á gögnum úr 16 fullorðnum sjúklingum og 60 sjúklingum á barnsaldri úr rannsókn CLDE225X2104 og 16 fullorðnum sjúklingum og 2 sjúklingum á barnsaldri úr rannsókn CLDE225C2301. Meðaltímalengd váhrifa af völdum sonidegib í rannsókn X2104 var 97 dagar (frá 34 til 511 dagar) fyrir fullorðna sjúklinga og 55 dagar (frá 2 til 289 dagar) fyrir sjúklinga á barnsaldri. Meðaltímalengd váhrifa af völdum sonidegib í rannsókn C2301 var 2,8 mánuðir (frá 0,4 til 33,2 mánuðir) fyrir fullorðna sjúklinga og 3,5 mánuðir (frá 1,3 til 5,7 mánuðir) fyrir sjúklinga á barnsaldri.

Eiturhrif sonidegib, eins og þau greindust í rannsóknnum C2301 og X32104 í fullorðnum voru í samræmi við þegar þekkt eiturhrif í tengslum við meðhöndlun í fullorðnum sjúklingum með grunnfrumkrabbamein. Eiturhrif í tengslum við sonidegib í sjúklingum á barnsaldri voru svipuð og niðurstöður sem tilkynntar voru í fullorðnum, að undanskildri fækkun uppkoma af eiturhrifum í vöðvum (t.d. skaðleg hækkun á CK sem greindist í 16,7% sjúklinga á barnsaldri í samanburði við 50% fullorðinna í rannsókn X2104) og áhrif á þroska eftir fæðingu, einkum í tengslum við langvinn váhrif (tilkynnt sem tilvik af kvillar í kastbrjóski í kjúku, neðanbrjóskspétting á svæði kastþynnu í hné, kvillar í kastþynnu lærleggs rétt fyrir ofan hné, brjóskkvillar, og tannbrot).

### Ótímabær samruni kasta

Tilkynnt var um þrjú tilvik (eitt tilvik brjóskáverka, eitt tilvik kastkvilla og eitt tilvik kastbrots) kvilla í kastþynnu hjá börnum sem fengu meðferð með sonidegibi í klínískum rannsóknnum en ekki er hægt að staðfesta orsakasamhengi við sonidegib með óyggjandi hætti. Tilkynnt hefur verið um ótímabæran samruna kasta hjá börnum sem eru útsett fyrir hemlum Hedgehog (Hh) boðferilsins. Odomzo er ekki ætlað börnum vegna þess að ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingahópi.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Í rannsóknnum þar sem skammtar voru auknir var Odomzo gefið í skömmtum allt að 3000 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana og þeim veitt viðeigandi stuðningsmeðferð í öllum tilvikum ofskömmunar.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XJ02

### Verkunarháttur

Sonidegib er hemill á Hh boðleiðina með aðgengi eftir inntöku. Það binst Smo (smoothened), sem er viðtakalík sameind tengd G próteini sem jákvætt stýrir Hh ferlinum og að lokum virkjar og losar

umritunarþætti tróðæxlatengds æxlisgens (glioma-associated oncogene (GLI)) sem virkjar umritun Hh markgenanna sem eiga þátt í fjölgun, sérhæfingu og afkomu. Frábrigðileg Hh boðmiðlun hefur verið tengd myndun fjölda krabbameina, þ. á m. grunnfrumukrabbameins (basal cell carcinoma (BCC)). Binding sonidegibs við Smo mun hamla Hh boðmiðlun og þar af leiðandi koma í veg fyrir boðflutning.

### Lyfhrif

Greining á tengslum plasmabéttni sonidegibs og QTc sýndi að efri mörk einhliða 95% öryggisbils QTc aukningar var undir 5 msek. við jafnvægi  $C_{max}$  fyrir 800 mg sólarhringsskammta, sem hefur í för með sér 2,3-falda útsetningu í plasma samanborið við ráðlagðan 200 mg skammt. Því er ekki gert ráð fyrir að meðferðarskammtar Odomzo valdi klínískt marktækri QTc lengingu. Ennfremur tengist plasmabéttni sonidegibs sem er meiri en við meðferðarskammta ekki lífshættulegum hjartsláttartruflunum og margbreytilegum sleglahraðtakti (torsades de pointes).

Æxlissvörun var óháð skammti Odomzo og plasmabéttni á skammtabilinu 200 mg til 800 mg.

### Verkun og öryggi

Slembuð, tvíblind II. stigs rannsókn á tveimur skammtaþrepum Odomzo (200 mg eða 800 mg einu sinni á sólarhring) var gerð á 230 sjúklingum með annaðhvort staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein (laBCC) (n=194) eða grunnfrumukrabbamein með meinvörpum (mBCC) (n=36). Af þessum 230 sjúklingum voru 16 greindir með Gorlin heilkenni (15 laBCC og 1 mBCC). Fullorðnum ( $\geq 18$  ára) sjúklingum með laBCC eða mBCC þar sem geislameðferð, skurðaðgerð eða aðrar staðbundnar meðferðir áttu ekki við var slembiraðað og fengu Odomzo 200 mg eða 800 mg á sólarhring fram að sjúkdómsversnun eða óásættanlegum eiturverkunum.

Fyrsti verkunarendapunktur rannsóknarinnar var hlutlægt svarhlutfall samkvæmt mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) hjá sjúklingum með laBCC og samkvæmt RECIST 1.1 hjá sjúklingum með mBCC ákvarðað við miðlæga skoðun. Aukaendapunktur fólu í sér lengd svörunar, tíma fram að æxlissvörun og lifun án sjúkdómsversnunar samkvæmt mRECIST hjá sjúklingum með laBCC og RECIST 1.1 hjá sjúklingum með mBCC ákvarðað við miðlæga skoðun.

Fyrir sjúklinga með laBCC var samsett heildarsvörun samkvæmt óháðri nefnd (Independent Review Committee (IRC)) samþætt úr miðlægrri greiningu á segulómun, klínískum stafrænum ljósmyndum og vefjameinafræði samkvæmt mRECIST. Fyrir laBCC voru tekin mörg götunarsýni (multiple punch biopsies) í hvert sinn sem sár á vefjaskemmd, blöðrur og/eða ör-/bandvefsmyndun truflaði mat á svörun. Æxlissvörun var metin með segulómun samkvæmt RECIST 1.1. Svörun samkvæmt klínískum stafrænum ljósmyndum var metin samkvæmt aðlöguðu viðmiði WHO (World Health Organization) [hlutasvörun:  $\geq 50\%$  lækun á summu þvermáls allra vefjaskemmda; algjör svörun: brotthvarf allra vefjaskemmda, ágengur sjúkdómur:  $\geq 25\%$  aukning á summu þvermáls allra vefjaskemmda]. Fyrir samsetta algjöra svörun þurftu allar aðferðir sem notaðar voru við matið að sýna að æxlið væri ekki lengur til staðar.

Af 230 slembiröðuðum sjúklingum var 79 sjúklingum úthlutað Odomzo 200 mg. Af þessum 79 sjúklingum voru 66 (83,5%) laBCC sjúklingar (37 [46,8%] með ágenga vefjagerð og 29 [36,7%] voru ekki með ágenga vefjagerð) og 13 (16,5%) voru mBCC sjúklingar. Miðgildi aldurs allra þeirra sem fengu Odomzo 200 mg var 67 ár (59,5% voru  $>65$  ára), 60,8% voru karlar og 89,9% voru hvítir.

Meirihluti sjúklinganna (laBCC 74%, mBCC 92%) hafði fengið meðferð áður þ.á m. skurðaðgerð (laBCC 73%, mBCC 85%), geislameðferð (laBCC 18%, mBCC 54%) og æxlishefjandi meðferðir (laBCC 23%, mBCC 23%).

Lykilniðurstöður varðandi virkni eftir miðlæga skoðun og mat rannsóknarlæknis eru sýndar í töflu 4.

### **Tafla 4 Yfirlit yfir verkun eftir miðlæga skoðun og mat rannsóknarlæknis við greiningu á heildarþýði<sup>a</sup>**

	Odomzo 200 mg	
	Miðlæg skoðun laBCC N=66	Rannsóknarlæknir laBCC N=66
<b>Hlutlægt svarhlutfall, n (%)</b>	<b>37 (56,1)</b>	<b>47 (71,2)</b>
95% CI	(43,3; 68,3)	(58,7; 81,7)
<b>Besta heildarsvörun, n (%)</b>		
Algjör svörun	3 (4,5) <sup>b</sup>	6 (9,1)
Hlutasvörun	34 (51,5)	41 (62,1)
Stöðugur sjúkdómur	23 (34,8)	13 (19,7)
Sjúkdómsversnun	1 (1,5)	1 (1,5)
Óþekkt	5 (7,6)	5 (7,6)
<b>Tími fram að æxlissvörun (mánuðir)</b>		
Miðgildi	4,0	2,5
95% CI	(3,8; 5,6)	(1,9; 3,7)
<b>Lengd svörunar</b>		
Fjöldi tilvika*	11	22
Fjöldi aðlagaðra (censored)	26	25
Miðgildi (mánuðir)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0; 20,2)
Líkur á lifun án sjúkdómsversnunar (%), (95% CI)		
6 mánuðir	86,4 (67,7; 94,7)	89,8 (74,8; 96,1)
9 mánuðir	74,9 (54,4; 87,2)	80,7 (63,5; 90,4)
12 mánuðir	64,9 (42,3; 80,4)	71,4 (53,1; 83,6)
<b>Lifun án sjúkdómsversnunar</b>		
Fjöldi tilvika*	16	28
Fjöldi aðlagaðra (censored)	50	38
Miðgildi (mánuðir)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6; 23,6)
Líkur á lifun án sjúkdómsversnunar (%), (95% CI)		
6 mánuðir	94,8 (84,6; 98,3)	94,7 (84,5; 98,3)
12 mánuðir	82,0 (66,7; 90,7)	75,5 (60,7; 85,4)

<sup>a</sup> Greining á heildarþýði þ.m.t. allir slembiraðaðir sjúklingar (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat)).

<sup>b</sup> Með því að nota eingöngu neikvæða vefjafræði til að skilgreina algjöra svörun hjá sjúklingum sem eru með að minnsta kosti hlutasvörun samkvæmt öðrum mæliaðferðum (segulsneiðmynd eða myndgreiningu) varð hlutfall algjörar svörunar 21,2%.

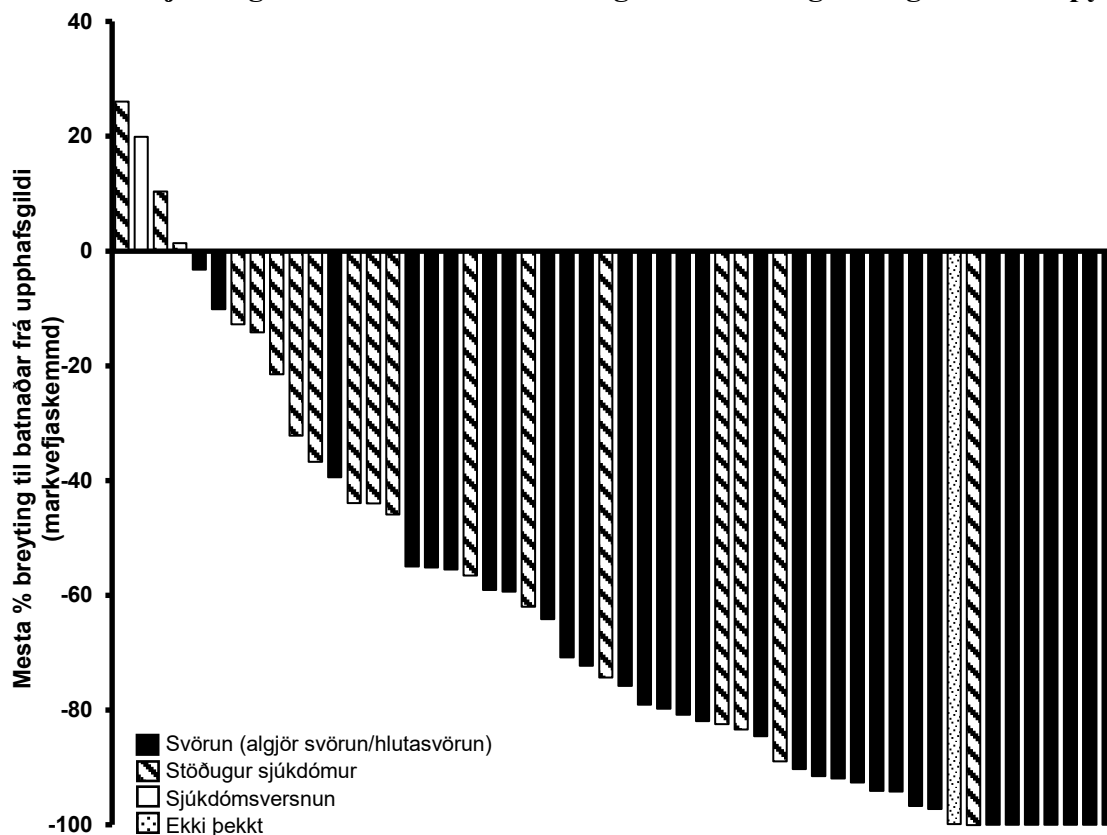
\* Tilvik vísar til sjúkdómsversnunar eða dauðsfalls af hvaða ástæðu sem er.

CI: Öryggisbil

NE: Ekki hægt að meta

Mynd 1 sýnir mestu breytingu til batnaðar á stærð markvefjaskemmdar fyrir hvern sjúkling með laBCC eftir 200 mg skammt við miðlæga skoðun.

**Mynd 1 Mesta breyting til batnaðar frá upphafsgildi á markvefjaskemmd hjá sjúklingum með laBCC við miðlæga skoðun á á greiningu á heildarþýði**



Niðurstöður frá sjúklingum voru metnar sem könnunarendapunktur (exploratory) samkvæmt spurningalista EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) ásamt tengdum hluta um krabbamein í höfði og hálsi (H&N35).

Hjá meirihluta sjúklinganna viðhældust og/eða breyting varð til batnaðar á sjúkdómstengdum einkennum, starfshæfni og heilbrigðisástandi. Tími fram að versnun samkvæmt fyrirframskilgreindum PRO kvarða (samsvarandi >10-stiga versnun án eftirfarandi bata) endurspeglar í rauninni áætlaða lifun án versunar.

Í lykilrannsókninni hættu 29,1% sjúklinganna meðferðinni vegna aukaverkana sem voru flestar vægar eða miðlungsalvarlegar (sjá kafla 4.8).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Odomzo hjá öllum undirhópum barna við grunnfrumukrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Verkun og öryggi sonidegibs hafa verið rannsökuð í tveimur klínískum rannsóknum sem náðu yfir 62 sjúklinga á barnsaldri í heild. Rannsókn CLDE225X2104 var I./II. stigs rannsókn á sonidegib í sjúklingum á barnsaldri með mænukímfrumuæxli sem hafa tekið sig upp á ný eða eru erfið viðureignar eða önnur æxli sem hugsanlega eru háð Hedgehog (Hh) boðleiðinni, og fullorðnum sjúklingum með mænukímfrumuæxli sem hafa tekið sig upp á ný eða eru erfið viðureignar. Rannsókn CLDE225C2301 var II. stigs, fjölsetra, opin, eins hóps rannsókn á verkun og öryggi sonidegib um munn í sjúklingum með Hh-virku mænukímfrumuæxli sem hefur tekið sig upp aftur. Niðurstöður sýna skort á marktækri verkun þó að auðgunaráætlanir beindust að Hh-virku mænukímfrumuæxli.



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Eftir gjöf staks skammts af Odomzo (100 mg til 3000 mg) án fæðu hjá sjúklingum með krabbamein var miðgildistími að hámarksþéttni ( $T_{max}$ ) 2 til 4 klst. Aukning AUC og  $C_{max}$  var í réttu hlutfalli við skammta sonidegibs á skammtabilinu 100 mg til 400 mg, en minni en í réttu hlutfalli við skammta við stærri skammta en 400 mg. Engar vísbendingar voru um breytingar á úthreinsun við endurtekna skammta byggt á greiningu á lyfjahvörfum og áætluð uppsöfnun við jafnvægi var 19-föld óháð skammti. Jafnvægi var náð u.þ.b. 4 mánuðum eftir að notkun sonidegibs hófst. Meðaltal  $C_{trough}$  við jafnvægi eftir 200 mg var 830 ng/ml (á bilinu 200 til 2400 ng/ml) hjá sjúklingum með krabbamein. Þegar skammturinn var gefinn með fiturikri máltíð varð 7,8-föld aukning á  $C_{max}$  og 7,4-föld aukning á AUC við gjöf Odomzo 800 mg samanborið við fastandi ástand. Þegar skammturinn var gefinn með léttari máltíð varð 2,8-föld aukning á  $C_{max}$  og 3,5-föld aukning á AUC við gjöf Odomzo 200 mg samanborið við fastandi ástand. Þegar hóflegar máltíðar var neytt 2 klst. fyrir gjöf 200 mg skammts af Odomzo varð 1,8-föld aukning á  $C_{max}$  og 1,6-föld aukning á AUC samanborið við fastandi ástand. Þegar hóflegar máltíðar var neytt 1 klst. eftir gjöf 200 mg skammts af Odomzo var útsetning svipuð og við fastandi ástand.

### Dreifing

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hjá 351 sjúklingi sem fékk Odomzo til inntöku á skammtabilinu 100 mg til 3000 mg var dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{ss}/F$ ) 9.170 lítrar. Við jafnvægi var þéttni sonidegibs í húð 6-falt hærri en í plasma.

Sonidegib var mikið bundið plasmapróteinum hjá mönnum (albúmíni í sermi hjá mönnum og alfa-1 sýru glykópróteini) *in vitro* (>97%), og bindingin var ekki háð þéttni á bilinu 1 ng/ml til 2500 ng/ml.

Byggt á *in vitro* niðurstöðum er sonidegib ekki hvarfefni P-gp, BCRP eða fjölónæms próteins 2 (MRP2). Við klíniska þéttni hamlaði sonidegib ekki topplægu (apical) útflæðisflutningspróteinunum P-gp og MRP2, lifrarupptökuflutningspróteinum OATP1B1 og OATP1B3, flutningspróteinum lífrænna anjóna í nýrum OAT1 og OAT3 og flutningspróteinum lífrænna katjóna OCT1 og OCT2.

### Umbrot

Sonidegib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4. Óbreytt sonidegib var 36% af geislavirkni í blóðrás og megin umbrotsefni í blóðrás (45% af útsetningu fyrir móðurefni) sem greinist í plasma er sonidegib sem hefur orðið fyrir vatnsrofi og er lyfjafræðilega óvirkt. Öll umbrotsefnin voru talin 4- til 90-falt minna öflug en sonidegib.

### Brotthvarf

Sonidegib og umbrotsefni þess skiljast fyrst og fremst út um lifur og 93,4% af gefnum skammti finnst í hægðum og 1,95% í þvagi. Óbreytt sonidegib í hægðum var 88,7% af gefnum skammti og var ekki greinanlegt í þvagi. Helmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) sonidegibs áætlaður út frá lyfjahvarfalíkani var u.þ.b. 28 dagar.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf sonidegibs voru rannsökuð hjá einstaklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A; n=8), miðlungsmikið skerta (Child-Pugh flokkur B; n=8) eða verulega skerta (Child-Pugh flokkur C; n=9) lifrarstarfsemi og hjá 8 heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.  $C_{max}$  fyrir sonidegib eftir stakan 800 mg skammt til inntöku var 20% lægra hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, 21% lægra hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi og 60% lægra hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við eðlilega lifrarstarfsemi.  $AUC_{inf}$  fyrir

sonidegib var 40%, 22% og 8% lægra, tilgreint í sömu röð.  $AUC_{last}$  var 35% lægra við vægt skerta lifrarstarfsemi, 14% hærra við miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi og 23% lægra við verulega skerta lifrarstarfsemi. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta við skerta lifrarstarfsemi.

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á altæka útsetningu fyrir sonidegibi hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem sonidegib skilst ekki út um nýru er ekki gert ráð fyrir breytingu á altækri útsetningu hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Greining á lyfjahlöfðum gaf ekki til kynna marktæk áhrif nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $>27$  ml/mín.) á úthreinsun (CL/F) sonidegibs sem bendir til að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### Áhrif aldurs, þyngdar og kyns

Greining á lyfjahlöfðum sýndi að aldur (aldursbilið 20-93 ár var rannsakað, meðaltal var 61 ár), líkamsþyngd (bilið 42-181 kg var rannsakað, meðaltal 77 kg), kyn eða kreatínínúthreinsun (bil sem var rannsakað 27,3-290 ml/mín., meðaltal 92,9 ml/mín.) hefur ekki klínískt marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir sonidegibi.

#### Áhrif kynþáttar

Hjá heilbrigðum Japönum var  $C_{max}$  1,56-falt hærra og  $AUC_{inf}$  fyrir sonidegib 1,68-falt hærra en sást hjá Vesturlandabúum eftir stakan 200 mg skammt.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lagt var mat á sonidegib hjá rottum og hundum.

#### Almenn eiturefnafræði

Meirihluta aukaverkana sonidegibs má rekja til lyfjafræðilegrar verkunar á þroskaferli og voru áhrifin svipuð hjá rottum og hundum. Yfirleitt komu áhrifin fram við útsetningu sem var svipuð og ætluð útsetning hjá mönnum. Þessi áhrif sem komu fram við klínískt marktæka útsetningu voru m.a. lokun vaxtarlína (bone growth plates) í beinum, áhrif á tennur í vexti, áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra, rýrnun hársökkja ásamt hárlosi, eiturverkanir á meltingarveg ásamt þyngdartapi og áhrif á eitla. Við útsetningu sem var vel yfir klínískri útsetningu voru nýru einnig marklíffæri.

#### Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum sonidegibs hafa ekki verið gerðar, en sonidegib hafði ekki eiturverkanir á erfðafni í rannsóknum sem gerðar voru *in vitro* og *in vivo*.

#### Eiturverkanir á æxlun og þroska

Sýnt var fram á eiturverkun sonidegibs á fóstur hjá kaninum sem kom fram sem fósturlát og/eða algjör uppleysing fósturs og vansköpunarvaldandi eiginleika sem ollu alvarlegum vansköpunum við mjög litla útsetningu. Vansköpun var m.a. í hrygg, neðri útlimum og tám, veruleg vansköpun í andlitsbeinum og aðrir verulegir miðlínugallar. Eiturverkanir á fóstur hjá kaninum sáust einnig við mjög litla útsetningu hjá móður. Við litla útsetningu dró úr frjósemi hjá kvenrottum. Hjá karlrottum sem fengu sonidegib hafði útsetning sem var u.þ.b. 2-föld klínísk útsetning ekki áhrif á frjósemi hjá karlrottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Crospovidon gerð A

Laktósaeinhýdrat  
Magnesíumstearat  
Poloxamer 188  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Natríum lárýlsúlfat

#### Hylkisskel

Gelatína  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)

#### Prentblek

Svart járnnoxíð (E172)  
Própýlen glýkól (E1520)  
Shellakk

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

10 x 1 hart hylki í rifgötuðum PCTFE/PVC/ál stakskammtaþynnum.

Hver pakkning inniheldur annaðhvort 10 eða 30 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. ágúst 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2020

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku vefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi fá eftirfarandi samþykkt hjá heilbrigðisyfirvöldum í hverju landi fyrir sig:

- Landsbundinn hluta bréfs til heilbrigðisstarfsfólks
- Aðferð við að safna saman upplýsingum um notkun Odomzo og fylgni við lyfjagátaráætlunina um þungun og markvirkni hennar
- Uppsetningu og innihald fræðsluefnis fyrir heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga

Við markaðssetningu lyfsins skal markaðsleyfishafinn dreifa bréfi til heilbrigðisstarfsmanna sem á að innihalda eftirfarandi:

- Kjarnatexta sem samþykktur er af CHMP
- Sérstakar kröfur í hverju landi fyrir sig í samráði við heilbrigðisyfirvöld í hverju landi fyrir sig

varðandi:

- Dreifingu lyfsins
- Aðgerðir til að tryggja að allar viðeigandi aðgerðir hafi verið framkvæmdar áður en Odomzo er ávísað og afgreitt

Markaðsleyfishafinn skal stöðugt tryggja að öllum læknum sem búist er við að ávísi Odomzo sé afhent eftirfarandi:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Minnisspjald fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Fræðsluefni fyrir sjúklinga
- Minnisspjald fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk varðandi Odomzo skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Stuttar upplýsingar um bakgrunn Odomzo, samþykkt ábendingu og skammta
- Kröfu um að upplýsa sjúklinga um hættu á vansköpun í tengslum við Odomzo og nauðsyn þess að forðast útsetningu hjá fóstri
- Lýsingu á getnaðarvarnaáætlun og flokkun sjúklinga samkvæmt kyni og hvort þeir séu á barneignaraldri
- Upplýsingar um ráðlagðar tegundir getnaðarvarna bæði fyrir konur og karla
- Skyldur heilbrigðisstarfsmannsins í tengslum við ávísun Odomzo
- Varnaðarorð fyrir konur á barneignaraldri
- Varnaðarorð fyrir karla
- Hvað þarf að gera ef þungun á sér stað
- Upplýsa sjúklinga um að þeir megi ekki gefa blóð meðan á meðferð með Odomzo stendur og í að minnsta kosti 20 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu
- Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsfólk til að tryggja að sjúklingurinn fái viðeigandi ráðgjöf
- Nauðsyn þess að tryggja að allir sjúklingar ljúki við og undirriti eyðublað til staðfestingar á ráðgjöf varðandi Odomzo sem er til staðar í fræðsluefninu fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Aukaverkanatilkygningar

Fræðsluefni fyrir sjúklinga varðandi Odomzo skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar fyrir sjúklinga um hættu á vansköpunum sem fylgir Odomzo og nauðsyn þess að forðast útsetningu hjá fóstri
- Nauðsyn þess að nota fullnægjandi getnaðarvarnir og skilgreining á fullnægjandi getnaðarvörn
- Sérstakt fyrirkomulag í hverju landi fyrir sig eða annað sem við á til að hægt sé að afgreiða ávísun Odomzo
- Að ekki eigi að gefa neinum öðrum einstaklingi Odomzo sem og upplýsingar um förgun lyfja sem ekki þarf að nota og nauðsyn þess að geyma Odomzo hylki þar sem börn hvorki ná til né sjá
- Að sjúklingurinn eigi ekki að gefa blóð meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 20 mánuði eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn
- Að sjúklingurinn eigi ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 20 mánuði eftir að síðasti skammturinn af lyfinu er tekinn
- Að sjúklingurinn eigi að láta heilbrigðisstarfsmanninn vita um allar aukaverkanir
- Upplýsingar fyrir konur á barneignaraldri
- Upplýsingar fyrir karla

Minnisspjaldið fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar fyrir konur á barneignaraldri
- Upplýsingar fyrir karla
- Nauðsyn þess að segja sjúklingum að greina heilbrigðisstarfsmanni sem sér um meðferðina tafarlaust frá því ef grunur er um þungun hjá kvenkyns sjúklingi eða hjá kvenkyns maka karlkyns sjúklings
- Að minna sjúklingana á að skila ónotuðum hylkjum við lok meðferðarinnar (förgun er háð

kröfum á hverjum stað fyrir sig)

- Að minna sjúklingana á að gefa ekki blóð meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 20 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn inn

Minnisspjaldið fyrir sjúklinga skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Upplýsingar fyrir sjúklinga varðandi hættu á vansköpun sem fylgir Odomzo og nauðsyn þess að forðast útsetningu hjá fóstri
- Að ekki megi gefa blóð meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 20 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn inn
- Upplýsingar fyrir konur á barneignaraldri
- Upplýsingar fyrir karla
- Að skila eigi ónotuðum hylkjum við lok meðferðarinnar (förgun er háð kröfum á hverjum stað fyrir sig)
- Símanúmer fyrir neyðartilvik



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Odomzo 200 mg hörð hylki  
sonidegib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg sonidegib (sem fosfat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar má finna í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hörð hylki

10 x 1 hart hylki  
30 x 1 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Ekki má mylja, opna eða tyggja hylkin.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Hætta á alvarlegum fæðingargöllum.  
Notið ekki samtímis meðgöngu eða brjóstgjöf.  
Fylgja verður Odomzo getnaðarvarnaáætluninni.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum ónotuðum lyfjum í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1030/001	10 hörð hylki
EU/1/15/1030/002	30 hörð hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Odomzo 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Odomzo 200 mg hylki  
sonidegib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Odomzo 200 mg hörð hylki sonidegib

Odomzo getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Það getur leitt til dauða barnsins fyrir fæðingu eða stuttu eftir fæðingu. Konur mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð með lyfinu stendur. Nauðsynlegt er að fylgja leiðbeiningunum um getnaðarvarnir í þessum fylgiseðli.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Odomzo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Odomzo
3. Hvernig nota á Odomzo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Odomzo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Odomzo og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um Odomzo

Odomzo inniheldur virka efnið sonidegib. Það er krabbameinslyf.

##### Við hverju Odomzo er notað

Odomzo er notað til meðferðar hjá fullorðnum með húðkrabbamein sem kallast grunnfrumukrabbamein. Það er notað þegar krabbameinið hefur dreift úr sér staðbundið og ekki er hægt að meðhöndla það með skurðaðgerð eða geislameðferð.

##### Hvernig Odomzo verkar

Eðlilegum vexti frumna er stýrt með ýmsum efnafræðilegum merkjum. Hjá sjúklingum með grunnfrumukrabbamein hafa orðið breytingar á erfðavísu sem stjórna hluta af þessum ferli sem kallast broddgaltar (hedgehog) ferill. Við þetta kviknar á merkjum sem láta krabbameinsfrumurnar fjölga sér stjórnlaust. Verkun Odomzo felst í því að hindra þetta ferli og þar með koma í veg fyrir að krabbameinsfrumur vaxi og fjölgi sér.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Odomzo

Lestu leiðbeiningarnar sem þú færð hjá læknum, einkum um áhrif Odomzo á ófædd börn.

Lestu vandlega og fylgdu leiðbeiningum í bæklingi fyrir sjúklinga og á minnisspjaldi sem lækningir afhendir þér.

##### Ekki má nota Odomzo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sonidegibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Þetta er vegna þess að Odomzo getur valdið skaða fyrir fóstrið eða fósturláti (sjá kaflann „Meðganga“).
- ef þú hefur barn á brjósti. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort Odomzo berst yfir í brjóstamjólk og veldur skaða hjá barninu (sjá kaflann „Brjóstagiöf“).
- ef þú getur orðið þunguð en getur ekki eða vilt ekki fylgja nauðsynlegum aðgerðum til að koma í veg fyrir þungun sem tilgreindar eru í getnaðarvarnaáætluninni fyrir Odomzo.

Ekki taka Odomzo ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Odomzo.

Nánari upplýsingar um ofangreind atriði er að finna í köflunum „Meðganga“, „Brjóstagiöf“, „Frjósemi“ og „Getnaðarvarnir fyrir konur og karla“.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

- Odomzo getur valdið vöðvakvillum. Láttu lækinn vita áður en þú tekur Odomzo ef þú ert með sögu um vöðvakrampa eða vöðvamáttleysi eða ef þú ert að nota önnur lyf. Sum lyf (t.d. lyf sem notuð eru við háu kólesteróli) geta aukið hættu á vöðvakvillum. Láttu lækinn eða lyfjafræðing **strax** vita ef þú finnur fyrir sársauka í vöðvum eða ef þú ert með óútskýrða vöðvakrampa eða vöðvamáttleysi meðan á meðferð með Odomzo stendur. Læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum, gera tímabundið hlé á meðferðinni eða stöðva hana endanlega.
- Þú átt ekki að gefa blóð meðan þú ert á meðferð með Odomzo og í 20 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.
- Ef þú ert karlmaður átt þú ekki að gefa sæði á neinum tímapunkti meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir að síðasti skammturinn er tekinn.
- Læknirinn mun reglulega skoða húðina með tilliti til annarrar gerðar krabbameins sem kallast flöguþekjukrabbamein í húð. Ekki er vitað hvort flöguþekjukrabbamein í húð geti tengst meðferð með Odomzo. Yfirleitt kemur þessi tegund af krabbameini fram í húð sem er sködduð af völdum sólar, breiðist ekki út og er hægt að lækna. Segðu lækningum frá því ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á húðinni.
- Aldrei má gefa þetta lyf einhverjum öðrum. Þú átt að skila ónotuðum hylkjum í lok meðferðarinnar. Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing varðandi hvert á að skila hylkjunum.

### Blóðrannsóknir meðan á meðferð með Odomzo stendur

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferðin hefst og hugsanlega einnig meðan á meðferðinni stendur. Þessar rannsóknir eru gerðar til að rannsaka heilbrigði vöðvanna með því að mæla magn ensíms í blóðinu sem kallast kreatínfosfókínasi.

### Börn og unglingar (yngri en 18 ára)

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að fá meðferð með Odomzo. Kvillar varðandi tennur og bein í vexti komu fram á þessu lyfi. Odomzo getur valdið því að bein hætta að vaxa hjá börnum og unglungum. Þetta getur einnig gerst eftir að meðferð er hætt.

### Notkun annarra lyfja samhliða Odomzo

Látid lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Odomzo getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Sum lyf geta einnig haft áhrif á verkun Odomzo eða aukið líkur á aukaverkunum.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita ef þú ert að nota eitthvert af eftirtöldu:

- lyf svo sem statín og fibrínsýruafleiður sem notuð eru við háu kólesteróli og blóðfitu
- B3 vítamín, einnig þekkt sem níasín
- lyf svo sem metotrexat, mitoxantron, irinotecan eða topotecan, sem notuð eru við ákveðnum tegundum krabbameins eða öðrum sjúkdómum eins og alvarlegum liðvandamálum (iktsýki) og psoriasis
- lyf svo sem telithromycin, rifampicin eða rifabutin, sem notuð eru við bakteríusýkingum
- lyf svo sem ketoconazol (á ekki við um hársápu og krem), itraconazol, posaconazol eða voriconazol, sem notuð eru við sveppasýkingum



- lyf svo sem klóróquin og hydroxyklóróquin, sem notuð eru við sníkjudýrasýkingum sem og öðrum sjúkdómum eins og iktsýki eða helluroða
- lyf svo sem ritonavir, saquinavir eða zidovudin, sem notuð eru við alnæmi (AIDS) eða HIV
- lyf svo sem carbamazepin, fenytoin eða fenobarbital, sem notuð eru við bráðum krömpum
- lyf sem kallast nefazodon og notað er við þunglyndi
- lyf sem kallast penicillamín og notað er við iktsýki
- náttúruylf sem kallast jóhannesarjurt (St. John's wort) (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*) og notað er við þunglyndi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða þú ert ekki viss, skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Odomzo.

Gæta skal varúðar við notkun þessara lyfja eða nauðsynlegt getur verið að forðast notkun þeirra meðan á meðferð með Odomzo stendur. Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja getur verið að lækinn þú þurfi að ávísa þér öðru lyfi í staðinn.

Meðan á meðferðinni með Odomzo stendur skaltu einnig láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þér er ávísað öðru lyfi sem þú hefur ekki verið að nota áður.

### Meðganga

Ekki má taka Odomzo á meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð meðan á meðferð stendur eða í 20 mánuði eftir að meðferðinni lýkur. Þú verður strax að hætta að taka Odomzo og ráðfæra þig við lækinn ef þú verður þunguð eða grunar að þú getir verið þunguð. Odomzo getur valdið alvarlegum fæðingargöllum eða leitt til fósturláts. Læknirinn afhendir þér ítarlegar leiðbeiningar (Odomzo getnaðarvarnaáætlunina), sem innihalda upplýsingar einkum um áhrif Odomzo á ófædd börn.

### Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur eða í 20 mánuði eftir að meðferðinni lýkur. Ekki er vitað hvort Odomzo getur borist í brjóstamjólki og skaðað barnið.

### Frjósemi

Odomzo getur haft áhrif á frjósemi hjá konum og körlum. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ráðgerir að eignast börn í framtíðinni.

### Getnaðarvarnir fyrir konur og karla

#### Konur

Áður en meðferðin með Odomzo hefst skaltu spyrja lækinn hvort þú getir orðið þunguð, jafnvel þótt tíðablæðingar hafi stöðvast (tíðahvörf). Mikilvægt er að kanna hjá læknum hvort það sé hætt á að þú getir orðið þunguð.

Ef þú getur orðið þunguð:

- verður þú að gera ráðstafanir svo þú verðir ekki þunguð meðan þú ert á meðferð með Odomzo.
- verður þú að nota tvenns konar getnaðarvarnir, eina mjög virka getnaðarvörn og eina hindrandi getnaðarvörn (sjá dæmi hér á eftir) meðan þú ert á meðferð með Odomzo,
- verður þú að halda áfram að nota þessa getnaðarvörn í 20 mánuði eftir að meðferð með Odomzo er hætt vegna þess að leifar af lyfinu eru í líkamanum í langan tíma.

Læknirinn mun ræða við þig um bestu getnaðarvörnina fyrir þig.

Þú verður að nota eina mjög virka getnaðarvörn, svo sem:

- getnaðarvörn sem komið er fyrir í legi kvenna („lykkjan“)
- ófrjósemisaðgerð með skurðaðgerð.

Þú verður einnig að nota eina hindrandi getnaðarvörn, svo sem:

- smokk (með sæðisdrepandi efni, ef fáanlegt)
- hettu (með sæðisdrepandi efni, ef fáanlegt)

Læknirinn mun framkvæma þungunarpróf hjá þér:

- að minnsta kosti 7 dögum áður en meðferðin er hafin - til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þegar þunguð
- mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur.

Meðan á meðferðinni stendur og í 20 mánuði eftir að meðferðinni lýkur, skaltu tafarlaust láta læknum vita ef:

- þú telur að getnaðarvörnin hafi af einhverri ástæðu ekki virkað
- tíðablæðingar stöðvast
- þú hættir að nota getnaðarvörn
- þú þarft að skipta um getnaðarvörn

### Karlar

Á meðan þú ert á meðferð með Odomzo skaltu alltaf nota smokk (með sæðisdrepani efni, ef fánlegt) þegar þú stundar kynlíf með konu, jafnvel þótt þú hafir gengist undir sáðrásarúrnám. Þú verður að halda því áfram í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

Láttu læknum tafarlaust vita ef maki þinn veður þungaður meðan þú ert á meðferð með Odomzo og í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

Þú átt ekki að gefa sæði meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er líklegt að Odomzo hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðfærðu þig við læknum ef þú ert ekki viss.

### **Odomzo inniheldur laktósa**

Odomzo inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á Odomzo**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Notkun lyfsins**

Ráðlagður skammtur er 200 mg (1 hylki) á sólarhring.

- Ekki borða í 2 klst. áður en Odomzo er tekið inn og í 1 klst. eftir að það er tekið inn.
- Taktu hylkin alltaf á svipuðum tíma dagsins. Þetta auðveldar að muna hvenær á að taka lyfið.
- Gleypa skal hylkin í heilu lagi. Ekki má opna, tyggja eða kremja hylkin. Forðast skal snertingu við innihald hylkjanna þar sem slíkt getur haft skaðleg áhrif.

Ekki breyta skammtinum án þess að ráðfæra þig við læknum. Ekki má nota stærri skammt en ráðlagða skammtinn sem ávísað er af læknum. Ef þú kastar upp eftir að þú hefur gleypst hylkið skaltu ekki taka fleiri hylki fyrir en kominn er tími á næsta skammt.

### **Hversu lengi taka á Odomzo**

Haltu áfram að taka Odomzo eins lengi og læknirinn segir til um. Ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú átt að taka Odomzo skaltu ráðfæra þig við læknum eða lyfjafræðing.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Odomzo en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af Odomzo en mælt er fyrir um, eða ef einhver annar hefur tekið lyfið inn fyrir slysi, skaltu hafa samband við lækni eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Taktu lyfið, umbúðirnar og fylgiseðilinn með þér.

### **Ef gleymist að taka Odomzo**

Ef þú gleymir að taka skammt af Odomzo skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef meira en sex klukkustundir eru síðan þú áttir að taka skammtinn skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Odomzo**

Ekki hætta að nota Odomzo nema ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Odomzo getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Þú mátt ekki verða þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur (sjá nánari upplýsingar í „Meðganga“, „Brjóstagiöf“, „Frjósemi“ og „Getnaðarvarnir fyrir konur og karla“ í kafla 2).

Hættu að taka Odomzo og láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu því þetta geta verið einkenni ofnæmisviðbragða:

- öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar
- þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- verulegur kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleyptum nöbbum.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar**

Láttu lækinn eða lyfjafræðing strax vita ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

- verulegir vöðvakrampar, vöðvaverkir eða vöðvamáttleysi. Þetta geta verið einkenni sjúkdóms sem kallast rákvöðvalýsa, sem felur í sér niðurbrot vöðva.
- dökkleitt þvag, minnkað þvagmagn eða ekkert þvagmagn. Þetta geta verið einkenni um að vöðvaþræðirnir séu að brotna niður, sem er skaðlegt fyrir nýrun.

### **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir**

Ef einhver þessara aukaverkana verður alvarleg skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

**Mjög algengar:** geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- vöðvakrampar, vöðvaverkir, verkir í beinum, liðböndum og vöðvasinum
- tíðablæðingar falla niður
- niðurgangur eða brjóstsviði
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- breytt bragðskyn eða undarlegt bragð í munnum
- magaverkir
- ógleði
- uppköst
- kláði
- hárlós
- þreyta
- verkur
- þyngdartap.

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- magaþægindi eða meltingartruflun
- hægðatregða
- útbrot

- óeðlilegur hárvöxtur
- þorsti, lítil þvaglát, þyngdartap, þurr og rauð húð, ertanleiki (hugsanleg einkenni lítils vökvamagns í líkamanum, kallað vökvaskortur).

Meðan á meðferð með Odomzo stendur getur verið að fram komi **óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum**. Þær geta gefið læknum vísbendingar um hugsanlegar breytingar á starfsemi sumra hluta líkamans, til dæmis:

- mikið magn eftirtalinna ensíma: kreatínfosfókínasa (vöðvastarfsemi), lípasa og/eða amýlása (starfsemi briss), alanín aminótransferasi (ALT) og/eða aspartat aminótransferasi (AST) (lifrarstarfsemi)
- mikið magn af kreatíníni (nýrnastarfsemi)
- mikið magn af sykri í blóði (kallast blóðsykurshækkun)
- lítið magn af blóðrauða (hemóglóbíni) (nauðsynlegt til að flytja súrefni í blóðinu)
- lítið magn af hvítum blóðkornum.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Odomzo

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Odomzo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sonidegib (sem fosfat). Hvert hylki inniheldur 200 mg af sonidegibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Innihald hylkis: crosprovidon gerð A, laktósaehýdrat (sjá kafla 2, „Odomzo inniheldur laktósa“), magnesíumstearat, poloxamer 188, vatnsfrí kísilkvoða, natríum lárílsúlfat.
  - Hylkisskel: gelatína, rautt járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171).
  - Prentblek: svart járnnoxíð (E172), própýlen glýkól (E1520), shellakk.

### Lýsing á útliti Odomzo og pakkningastærðir

Odomzo 200 mg hylki eru bleik og ógegnsæ. Á þau er prentað „SONIDEGIB 200MG“ og „NVR“.

Odomzo er í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 hylki. Það er fánlegt í pakkningum sem innihalda 10 og 30 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og Framleiðandi

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

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Hluti af Getnaðarvarnaáætluninni fyrir Odomzo er að allir sjúklingar munu fá:

- Bækling fyrir sjúklinga
- Minnisspjald fyrir sjúklinga

Nánari upplýsingar er að finna í þessum skjölum.