

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Odomzo 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 200 mg sonidegib (som fosfat).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 38,6 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel)

Ugjennomsiktig, rosa, hard kapsel som inneholder hvitt til nesten hvitt pulver med granuler, merket med "NVR" i svart skrift på toppen og merket med "SONIDEGIB 200MG" i svart skrift på bunnen.

Størrelsen på kapselen er "Størrelse #00" (mål 23,3 x 8,53 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Odomzo er indisert for behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Odomzo skal kun forskrives av eller under tilsyn av en spesialist med erfaring i behandling av den godkjente indikasjonen.

Dosering

Den anbefalte dosen er 200 mg sonidegib, som tas oralt én gang daglig.

Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte observeres eller inntil uakseptabel toksisitet utvikles.

Doseringsmodifikasjoner ved forhøyet kreatinfosfokinase (CK) og muskelrelaterte bireaksjoner

Midlertidig doseavbrudd og/eller dosereduksjon av Odomzo-behandling kan være nødvendig ved forhøyet CK og muskelrelaterte bireaksjoner.

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger vedrørende doseavbrudd og/eller dosereduksjon for Odomzo-behandling ved symptomatisk forhøyet CK og muskelrelaterte bivirkninger (slik som myalgi, myopati, og/eller krampe).

Tabell 1 Anbefalte dosejusteringer og behandling av symptomatisk forhøyet CK og muskelrelaterte bireaksjoner

Alvorlighetsgrad av forhøyet CK	Dosejusteringer* og behandlingsanbefalinger
Grad 1 [Forhøyet CK > ULN – 2,5 x ULN]	• Fortsett behandling ved samme dose og overvåk CK-nivået ukentlig inntil nivået er tilbake til baseline og deretter månedlig. Overvåk muskelsymptomer for endringer inntil de er tilbake til baseline. • Kontroller nyrefunksjonen (serumkreatinin) jevnlig og sørg for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Grad 2 uten nedsatt nyrefunksjon (serum Cr ≤ ULN) [Forhøyet CK > 2,5 x ULN - 5 x ULN]	• Avbryt behandlingen og overvåk CK-nivået ukentlig inntil nivået er tilbake til baseline. • Overvåk muskelsymptomer for endringer inntil de er tilbake til baseline. Når de har gått tilbake, gjenoppta behandlingen ved samme dosenivå og mål deretter CK månedlig. • Kontroller nyrefunksjonen (serumkreatinin) jevnlig og sørg for at pasienten er tilstrekkelig hydrert. • Dersom symptomer gjenoppstår, avbryt behandlingen inntil de er tilbake til baseline. Gjeninnfør sonidegib ved 200 mg annen hver dag og følg de samme overvåkningsanbefalingene. Dersom symptomer vedvarer til tross for dosering annenhver dag, vurder seponering av behandlingen.
Grad 3 eller 4 uten nedsatt nyrefunksjon (serum Cr ≤ ULN) [Grad 3 (Forhøyet CK > 5 x ULN - 10 x ULN)] [Grad 4 (Forhøyet CK > 10 x ULN)]	• Avbryt behandlingen og overvåk CK-nivået ukentlig inntil nivået er tilbake til baseline. Overvåk muskelsymptomer for endringer inntil de er tilbake til baseline. • Kontroller nyrefunksjonen (serumkreatinin) jevnlig og sørg for at pasienten er tilstrekkelig hydrert. • Dersom nyrefunksjonen ikke er nedsatt og CK går tilbake til baseline, vurder å gjenoppta behandlingen ved 200 mg annenhver dag. CK-nivået bør måles ukentlig i 2 måneder etter at administrering av sonidegib er gjenopptatt og deretter månedlig.

Grad 2, 3 eller 4 med nedsatt nyrefunksjon (serum Cr > ULN)	• Dersom nyrefunksjonen er nedsatt, avbryt behandlingen og sørg for at pasienten er tilstrekkelig hydrert og vurder andre sekundære årsaker til nedsatt nyrefunksjon. • Overvåk CK- og serumkreatinin-nivåer ukentlig inntil de er tilbake til baseline. Overvåk muskelsymptomer for endringer inntil de er tilbake til baseline. • Dersom CK- og serumkreatinin-nivåer går tilbake til baseline, vurder å gjenoppta behandlingen ved 200 mg annenhver dag og mål CK-nivået ukentlig i 2 måneder og deretter månedlig; i motsatt fall seponer behandlingen permanent.
--	--

* De overnevnte anbefalingene for dosejusteringer er basert på “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03», utviklet av «National Cancer Institute (USA)». CTCAE er en standardisert klassifisering av bivirkninger som brukes i vurdering av legemidler til kreftbehandling.

Cr: kreatinin; ULN: øvre normalgrense

Andre dosejusteringer

Behandling av alvorlige eller utålelige bivirkninger kan kreve midlertidig doseavbrudd (med eller uten påfølgende dosereduksjon) eller seponering.

Dersom doseavbrudd er nødvendig skal det, etter opphør av bivirkninger ved $\leq$ grad 1, vurderes å fortsette med Odomzo ved samme dose.

Dersom dosereduksjon er nødvendig, bør dosen reduseres til 200 mg annenhver dag. Dersom den samme bivirkningen oppstår etter bytte til dosering annenhver dag og ikke fører til forbedring, vurder seponering av behandling med Odomzo.

På grunn av den lange halveringstiden til sonidegib, forventes vanligvis et doseavbrudd eller en dosejustering av sonidegib å gi full effekt på flere av bireaksjonene først etter noen uker (se pkt. 5.2).

Varighet av behandling

I kliniske studier pågikk behandlingen med Odomzo inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet inntraff. Basert på individuell toleranse var behandlingsavbrudd på inntil 3 uker tillatt.

Da den optimale behandlingsvarigheten varierer for hver enkelt pasient, bør nytten av fortsatt behandling vurderes regelmessig.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Sonidegib har ikke blitt undersøkt i en egen farmakokinetisk studie med pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på tilgjengelige data er eliminering av sonidegib via nyrene ubetydelig. En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ikke har signifikant effekt på tilsynelatende clearance (CL/F) av sonidegib, noe som antyder at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Ingen data på effekt og sikkerhet er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre (≥ 65 år)

Sikkerhets- og effektdata for pasienter i alderen 65 år og eldre antyder ikke at en dosejustering er nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Odomzo hos barn og ungdom i alderen under 18 år med basalcellekarsinom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Odomzo er til oral bruk. Kapslene må svelges hele. De må ikke tygges eller knuses. Kapslene må ikke åpnes på grunn av risikoen for teratogenitet (se pkt. 5.3).

Odomzo må tas minst to timer etter et måltid og minst én time før det neste måltidet, for å hindre økt risiko for bireaksjoner på grunn av høyere eksponering for sonidegib når det tas sammen med et måltid (se pkt. 5.2). Ved oppkast under behandlingen skal pasienten ikke få en ny dose før den neste planlagte dosen.

Dersom en dose glemmes skal den tas så snart den huskes, såfremt det ikke har gått mer enn seks timer siden den skulle vært tatt; i dette tilfellet skal pasienten vente og ta den neste dosen som planlagt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

Kvinner som kan bli gravide og som ikke følger det graviditetsforebyggende programmet for Odomzo (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Muskelrelaterte bireaksjoner

I den pivotale fase II-studien ble muskelkramper, myalgi, myopati og tilfeller av forhøyet CK observert. Flertallet av pasienter behandlet med Odomzo 200 mg daglig som hadde grad 2 eller høyere forhøyet CK utviklet muskelsymptomer i forkant av forhøyet CK. For de fleste pasienter gikk muskelsymptomer og forhøyet CK tilbake med hensiktsmessig behandling.

Alle pasienter som starter behandling med Odomzo må informeres om risikoen for muskelrelaterte bireaksjoner, inkludert muligheten for rabdomyolyse. De må oppfordres til umiddelbart å rapportere enhver uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller svakhet som oppstår under behandling med Odomzo eller dersom symptomer vedvarer etter avsluttet behandling.

CK-nivået bør kontrolleres før behandlingsstart og deretter som klinisk indisert, f.eks. dersom muskelrelaterte symptomer rapporteres. Dersom klinisk merkbar forhøyet CK avdekkes bør nyrefunksjonen vurderes (se pkt. 4.2).

Retningslinjer for dosejusteringer eller seponering bør etterfølges (se pkt. 4.2). Behandling av høy-gradig CK-forhøyelse ved bruk av støttende behandling, inkludert tilstrekkelig hydrering bør vurderes i henhold til lokale krav for medisinsk praksis og retningslinjer for behandling.

Pasienten bør overvåkes nøye med tanke på muskelrelaterte symptomer dersom Odomzo brukes i kombinasjon med visse legemidler som kan øke den potensielle risikoen for å utvikle muskeltoksisitet (f.eks. CYP3A4-hemmere, klorokin, hydroksyklorokin, fibratsyrederivater, penicillamin, zidovudin, niacin og HMG-CoA-reduktasehemmere) (se pkt. 4.5).

Pasienter med nevromuskulære sykdommer (f.eks. inflammatorisk myopati, muskeldystrofi, amyotrofisk lateralsklerose, spinal muskeltrofi) må overvåkes nøye på grunn av økt risiko for muskeltoksisitet.

Embryoføtal død eller alvorlige fosterskader

Odomzo kan forårsake embryoføtal død eller alvorlige fosterskader når det gis til en gravid kvinne. Basert på virkningsmekanismen har sonidegib i dyrestudier vist seg å være teratogen og føtotoksisk. Kvinner som tar Odomzo må ikke være gravide eller bli gravide under behandling og i minst 20 måneder etter avsluttet behandling.

Kriterier som betegner en kvinne som kan bli gravid

En kvinne som kan bli gravid er i Odomzo graviditetsforebyggende program definert som en kjønnsmoden kvinne som

- har menstruert i løpet av de siste 12 månedene,
- ikke har utført hysterektomi eller bilateral ooforektomi, eller som ikke har medisinsk bekreftet permanent prematur ovariesvikt,
- ikke har XY-genotype, Turners syndrom eller uterus agenesi,
- får amenoré etter kreftbehandling, inkludert behandling med Odomzo.

Rådgivning

Til kvinner som kan bli gravide

Odomzo er kontraindisert hos kvinner som kan bli gravide og som ikke følger det graviditetsforebyggende programmet for Odomzo. En fertil kvinne må forstå at:

- Odomzo utsetter det ufødte barnet for en teratogen risiko.
- Hun må ikke ta Odomzo dersom hun er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Hun må ha en negativ graviditetstest utført av helsepersonell innen 7 dager før hun starter behandling med Odomzo.
- Hun må ha en negativ graviditetstest månedlig under behandling, selv om hun har amenoré.
- Hun må ikke bli gravid mens hun tar Odomzo og i 20 måneder etter hennes siste dose.
- Hun må bruke sikre prevensjonsmetoder.
- Hun må bruke 2 anbefalte prevensjonsmetoder (se avsnittet “Prevensjon” under og pkt. 4.6) mens hun tar Odomzo, såfremt hun forplikter seg til ikke å ha samleie (avholdenhet).
- Hun må informere legen sin dersom noe av følgende skjer under behandling og i løpet av 20 måneder etter hennes siste dose:
 - hun blir gravid eller har grunn til å tro at hun kan være gravid,
 - hennes forventede menstruasjon uteblir,
 - hun slutter å bruke prevensjon, med mindre hun forplikter seg til å ikke ha samleie (avholdenhet),
 - hun har behov for å endre prevensjon.
- Hun må ikke amme når hun tar Odomzo eller i 20 måneder etter den siste dosen.

For menn

Sonidegib kan gå over i sæden. For å unngå potensiell fostereksposering under graviditet, må en mannlig pasient forstå at:

- Odomzo utsetter det ufødte barnet for en teratogen risiko dersom han har ubeskyttet seksuell omgang med en gravid kvinne.
- Han må alltid bruke anbefalt prevensjon (se avsnittet “Prevensjon” under og pkt. 4.6).
- Han må informere legen sin dersom hans kvinnelige partner blir gravid mens han tar Odomzo eller i løpet av 6 måneder etter hans siste dose.

For helsepersonell

Helsepersonell må lære opp pasientene slik at de forstår og bekrefter alle betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet til Odomzo.

Prevensjon

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke to anbefalte prevensjonsmetoder, inkludert en svært sikker metode og en barrieremetode, når de tar Odomzo og i 20 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Menn

Mannlige pasienter, selv de som har gjennomgått vasktomi, må alltid bruke kondom (med sæddrepende midler, hvis tilgjengelig) når de har sex med en kvinnelig partner mens de tar Odomzo og i 6 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6 og 5.3).

Graviditetstesting

Graviditetsstatusen til fertile kvinner må fastslås innen 7 dager før oppstart av behandling med Odomzo, og månedlig under behandling ved hjelp av en test utført av helsepersonell. Graviditetstesten bør ha en minimum sensitivitet på 25 mIE/ml, ettersom hva som finnes lokalt tilgjengelig. Ved graviditet må behandling ikke startes opp. Dersom graviditet inntreffer under behandling må Odomzo seponeres umiddelbart (se pkt. 5.3). Pasienter som har amenoré under behandling med Odomzo skal fortsette med månedlig graviditetstesting mens de behandles.

Forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner for fertile kvinner

Første forskrivning og utlevering av Odomzo skal skje innen 7 dager etter en negativ graviditetstest. Resept på Odomzo skal begrenses til 30 dagers behandling og fortsatt behandling krever en ny resept.

Opplæringsmateriell

For å kunne hjelpe helsepersonell og pasienter med å unngå embryo- og fostereksponeering for Odomzo vil innehaver av markedsføringstillatelsen gi ut opplæringsmateriell (Odomzo graviditetsforebyggende program) for å presisere den potensielle risikoen ved bruken av dette legemidlet.

Bloddonasjon

Pasienter skal anmodes om å ikke gi blod mens de tar Odomzo og i minst 20 måneder etter avsluttet behandling.

Sæddonasjon

Mannlige pasienter skal ikke donere sæd under behandling med Odomzo og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling.

Prematur fusjon av epifysene

Prematur fusjon av epifysene er rapportert hos barn som er utsatt for Hedgehog (Hh) signalveihemmere. I noen tilfeller fortsatte fusjonen etter seponering av medikament (se pkt. 4.8).

Interaksjoner

Samtidig behandling med sterke CYP-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin eller fenytoin) bør unngås, da risikoen for redusert plasmakonsentrasjon og redusert effekt av sonidegib ikke kan utelukkes (se også pkt. 4.5).

Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)

Pasienter med avansert BCC har en øket risiko for å utvikle cuSCC. Tilfeller av cuSCC har vært

rapportert hos pasienter med avansert BCC som behandles med Odomzo. Det er ikke fastslått om cuSCC er relatert til Odomzo-behandling. Derfor skal alle pasienter rutinemessig overvåkes mens de tar Odomzo, og cuSCC skal behandles i henhold til standardbehandling.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienten skal læres opp i at dette legemidlet aldri må gis til en annen person. Ubrukte kapsler som er igjen etter endt behandling skal umiddelbart destrueres av pasienten i overensstemmelse med lokale krav (f.eks. ved å returnere kapslene til apoteket eller legen).

Hjelpestoffer

Odomzo kapsler inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sonidegib metaboliseres primært av CYP3A4, og samtidig administrering av sterke hemmere eller induktorer av CYP3A4 kan øke eller redusere sonidegib-konsentrasjonen betydelig.

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av sonidegib

Samtidig administrering av en enkeltdose sonidegib på 800 mg sammen med den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol (200 mg to ganger daglig i 14 dager) hos friske frivillige førte til 2,25 høyere AUC og 4,49 ganger høyere C_{max} for sonidegib, sammenlignet med sonidegib alene. Basert på simulering vil samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere over lengre tid (f.eks. mer enn 14 dager) føre til store endringer i sonidegibeksponering. Dersom det er nødvendig med samtidig bruk av en sterk CYP3A4-hemmer, bør sonidegib-dosen reduseres til 200 mg annenhver dag. Sterke CYP3A4-hemmere inkluderer, men er ikke begrenset til ritonavir, sakinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol og nefazodon. Pasienten bør overvåkes nøye med tanke på bivirkninger dersom et av disse legemidlene brukes sammen med sonidegib.

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av sonidegib

Samtidig administrering av en enkeltdose sonidegib på 800 mg sammen med den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 14 dager) hos friske frivillige førte til 72 % og 54 % reduksjon i henholdsvis AUC og C_{max} for sonidegib, sammenlignet med når sonidegib ble gitt alene. Samtidig administrering av sonidegib og sterke CYP3A4-induktorer reduserer plasmakonsentrasjonen av sonidegib. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer bør unngås; dette inkluderer, men er ikke begrenset til karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*). Dersom en sterk CYP3A4-induktor må brukes samtidig med sonidegib, bør det vurderes å øke den daglige dosen av sonidegib til 400-800 mg. Basert på farmakokinetiske data er det antatt at denne sonidegib-dosen vil tilpasse AUC til området som er observert uten induktorer når samtidig behandling med induktoren ikke varer lengre enn 14 dager. Samtidig behandling med induktorer over lengre tid er ikke anbefalt fordi eksponeringen for sonidegib vil reduseres og dette kan svekke effekten. Dosen av sonidegib som ble brukt før oppstart med den sterke induktoren bør gjenopptas dersom den sterke induktoren blir seponert.

Resultater fra en klinisk studie viste en endring i sonidegibeksponering (32 % og 38 % reduksjon i AUC og C_{max}) etter samtidig administrering av en enkeltdose med 200 mg Odomzo og 40 mg esomeprazol (en protonpumpehemmer) daglig i 6 dager hos friske voksne. Denne interaksjonen er ikke forventet å være klinisk signifikant.

Virkninger av sonidegib på andre legemidler

In vitro er sonidegib en kompetitiv hemmer av CYP2B6 og CYP2C9. Resultater fra en

legemiddelinteraksjonsstudie hos kreftpasienter viste imidlertid at systemisk eksponering for bupropion (et CYP2B6 substrat) og warfarin (et CYP2C9 substrat) ikke ble endret når det ble gitt samtidig med sonidegib. Sonidegib er også en brystkreftresistens-protein (BCRP)-hemmer (IC₅₀ ~1,5mikroM). Pasienter som samtidig bruker BCRP-transportører bør overvåkes nøye for bivirkninger. Substanser som er substrater for BCRP med smalt terapeutisk vindu (f.eks. metotreksat, mitoksantron, irinotekan, topotekan) bør unngås.

Legemidler som kan øke muskelrelaterte bireaksjoner

På grunn av overlappende toksisitet kan pasienter som tar Odomzo og også tar legemidler kjent for å øke risikoen for muskelrelatert toksisitet, ha økt risiko for å utvikle muskelrelaterte bireaksjoner. Pasientene bør overvåkes nøye og dosejustering bør vurderes dersom muskelsymptomer utvikles.

I den pivotale fase II-studien fikk 12 (15,2 %) pasienter behandlet med Odomzo 200 mg samtidig HMG-CoA-reduktasehemmere (9 fikk pravastatin, 3 fikk HMG-CoA-reduktasehemmere som kunne være rosuvastatin og simvastatin, men ikke pravastatin). Av disse pasientene hadde 7 (58,3 %) muskelsymptomer opptil grad 1 mens 43 (64,1 %) pasienter som ikke fikk HMG-CoA-reduktasehemmere opplevde symptomer opptil grad 3. Ingen pasienter som fikk HMG-CoA-reduktasehemmere opplevde forhøyet CK grad 3/4, mot 6 (9,0 %) pasienter som ikke fikk HMG-CoA-reduktasehemmere.

Interaksjoner med mat

Biotilgjengeligheten av sonidegib økes i forbindelse med mat (se pkt. 5.2). Odomzo må tas minst to timer etter et måltid og minst én time før det neste måltidet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

På grunn av risikoen for embryoføtal død eller alvorlige fosterskader forårsaket av sonidegib, må kvinner som tar Odomzo ikke være gravide eller bli gravide under behandling og i 20 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

Odomzo er kontraindisert hos kvinner som kan bli gravide og som ikke følger det graviditetsforebyggende programmet for Odomzo (se pkt. 4.3).

Ved graviditet eller manglende menstruasjon

Dersom pasienten blir gravid, mister menstruasjonen eller mistenker at hun kan være gravid, må hun umiddelbart informere sin behandlende lege.

Vedvarende uteblivelse av menstruasjon under behandling med Odomzo skal antas å indikere graviditet inntil medisinsk vurdering og bekreftelse foreligger.

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikre prevensjonsmetoder. Under Odomzo-behandlingen og i 20 måneder etter den siste dosen må de bruke to anbefalte prevensjonsmetoder, inkludert en svært sikker metode og en barrieremetode. Kvinner som kan bli gravide og som opplever uregelmessig eller uteblitt menstruasjon må følge alle råd vedrørende sikker prevensjon.

Menn

Hvorvidt sonidegib finnes i sæd er ukjent. Menn må ikke gjøre en kvinne gravid eller donere sæd mens han tar Odomzo og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. For å forhindre potensiell føtal eksponering under graviditet, selv etter gjennomgått vasketomi, må mannlige pasienter, mens de tar Odomzo og i 6 måneder etter siste dose, alltid bruke kondom (med sæddrepende midler, hvis

tilgjengelig) når de har sex med en kvinnelig partner.

Følgende er anbefalte former for svært sikre metoder

- Sterilisering
- Vasektomi
- Intrauterint innlegg (spiral)

Følgende er anbefalte barrieremetoder

- Kondom for menn (med sæddrepende middel, hvis tilgjengelig)
- Pessar (med sæddrepende middel, hvis tilgjengelig)

Graviditet

Det er ingen data på bruk av sonidegib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist teratogenitet og føtotoksisitet (se pkt. 5.3). Odomzo er kontraindisert under graviditet.

Amming

Det er ukjent om sonidegib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger av sonidegib hos diende nyfødte/spedbarn, som alvorlige utviklingsdefekter, må kvinner ikke amme mens de tar Odomzo eller i 20 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Data fra studier med rotter og hunder indikerer at irreversibel reduksjon av fertilitet hos hanner og hunner kan forekomme ved behandling med Odomzo (se pkt. 5.3). I tillegg har amenoré blitt observert i kliniske studier med fertile kvinner (se pkt. 4.8). Strategier for å bevare fertiliteten bør diskuteres med fertile kvinner før behandlingen med Odomzo starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Odomzo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den pivotale fase II-studien evaluerte sikkerheten av Odomzo hos totalt 229 voksne pasienter med lokal avansert eller metastaserende BCC. Pasienter ble behandlet med Odomzo 200 mg daglig (n=79) eller med Odomzo 800 mg daglig (n=150). Median for behandlingsvarigheten var 11,0 måneder for pasienter behandlet med Odomzo ved anbefalt dose på 200 mg (variasjon 1,3 til 41,3 måneder). Ett dødsfall oppstod under behandling eller innen 30 dager etter siste dose hos pasienter med enten metastaserende BCC eller lokal avansert BCC som fikk Odomzo 200 mg.

Den vanligste bivirkningen som oppstod hos $\geq 10\%$ av pasientene behandlet med Odomzo 200 mg var muskelkramper, alopesi, dysgeusi, fatigue, kvalme, muskel-skjelettsmerte, diaré, vektreduksjon, nedsatt appetitt, myalgi, abdominal smerte, hodepine, smerte, oppkast og kløe.

Den vanligste bivirkningen av grad 3/4 som oppstod hos $\geq 2\%$ av pasientene behandlet med Odomzo 200 mg var fatigue, vektreduksjon og muskelkramper.

Blant bivirkningene som ble rapportert (Tabell 2), var hyppigheten høyere hos pasienter som fikk Odomzo 800 mg enn hos pasienter som fikk Odomzo 200 mg, bortsett fra for muskel-skjelettsmerte, diaré, abdominal smerte, hodepine og kløe. Dette gjaldt også for bivirkninger av grad 3/4, bortsett fra fatigue.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger ved anbefalt dose fra den pivotale kliniske fase II-studien (Tabell 2) er listet etter «Medical Dictionary for Regulatory Activities» (MedDRA) versjon 18 organklasser-system. Innenfor hvert organklasser-system er bivirkningene rangert etter frekvens, med den hyppigste bivirkningen først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den tilhørende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende inndeling (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkninger observert i den pivotale fase II-studien

Primært organklasser-system Foretrukket term	Frekvens alle grader 200 mg
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Nedsatt appetitt	Svært vanlige
Dehydrering	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Dysgeusi	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Kvalme	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige
Abdominal smerte	Svært vanlige
Oppkast	Svært vanlige
Dyspepsi	Vanlige
Forstoppelse	Vanlige
Gastroøsofageal refluks sykdom	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Alopesi	Svært vanlige
Kløe	Svært vanlige
Utslett	Vanlige
Unormal hårvekst	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Muskelkramper	Svært vanlige
Muskel-skjelett smerte	Svært vanlige
Myalgi	Svært vanlige
Myopati [muskulær fatigue og muskelsvakhet]	Vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Amenoré*	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Fatigue	Svært vanlige
Smerte	Svært vanlige
Undersøkelser	
Vektreduksjon	Svært vanlige
* Av de 79 pasientene som fikk 200 mg Odomzo, var 5 kvinner fertile. Blant disse kvinnene, ble amenoré observert hos 1 pasient (20 %).	

Klinisk relevante unormale laboratorieprøver

De vanligst rapporterte unormale laboratorieprøvene av grad 3/4 med en forekomst på $\geq 5\%$ som oppstod hos pasienter behandlet med Odomzo 200 mg var økt lipase og økt CK i blodet (Tabell 3).

Tabell 3 Unormale laboratorieprøver*

Laboratorieprøve	Frekvens alle grader 200 mg
Hematologiske parametre	
Reduksjon i hemoglobin	Svært vanlige
Redusert antall lymfocytter	Svært vanlige
Biokjemiske parametre	
Økt serumkreatinin	Svært vanlige
Økt serumkreatinfosfokinase (CK)	Svært vanlige
Økt blodglukose	Svært vanlige
Økt lipase	Svært vanlige
Økt alanin-aminotransaminase (ALAT)	Svært vanlige
Økt aspartat-aminotransaminase (ASAT)	Svært vanlige
Økt amylase	Svært vanlige
* Basert på dårligste laboratorieverdi etter behandling uavhengig av baseline, gradert ifølge CTCAE versjon 4,03	

Beskrivelse av utvalgte bivirkningerMuskelrelaterte bireaksjoner inkludert forhøyet CK

Muskeltoksisitet er den mest klinisk relevante bivirkningen rapportert hos pasienter som får sonidegib-behandling og er antatt å ha en klasseeffekt av hemmere av Hedgehog (Hh)-signalveien. I den pivotale fase II-studien var muskeltkrampene den vanligste "muskelrelaterte" bireaksjonen, og ble rapportert hos færre pasienter i gruppen på Odomzo 200 mg (54 %) enn i gruppen på Odomzo 800 mg (69 %).

Grad 3/4 økning av CK i blod ble rapportert hos 8 % av pasientene som fikk Odomzo 200 mg. Hovedandelen pasienter som hadde forhøyet CK grad 2 eller høyere utviklet muskelsymptomer før forhøyet CK. Etter at behandling med Odomzo var startet hadde laboratorieverdier av CK Grad 2 og høyere alvorlighetsgrad hos disse pasientene en økning i median tid på 12,9 uker (variasjon 2-39 uker) og en median tid til det gikk tilbake (til normalisering eller grad 1) på 12 dager (95 % KI 8 til 14 dager).

En pasient som fikk Odomzo 200 mg opplevde muskelsymptomer og forhøyet CK over 10 x ULN og trengte intravenøs væske, sammenlignet med 6 pasienter som fikk Odomzo 800 mg.

I den pivotale fase-II studien ble ingen av de rapporterte tilfellene av rabdomyolyse bekreftet (definert som CK-nivå > 10 ganger høyere enn nivå før behandling eller ved baseline eller > 10 x ULN hvis intet baselinenivå var rapportert, pluss 1,5 ganger høyere i serumkreatinin enn før behandling eller ved baseline). I en ikke-pivotal studie ble det imidlertid rapportert om ett bekreftet tilfelle hos én pasient behandlet med Odomzo 800 mg.

Amenoré

I den pivotale fase-II studien, utviklet 2 (14,3 %) av 14 steriliserte kvinner, som var enten potensielt fertile eller i fertil alder, amenoré under behandling med Odomzo 200 mg eller 800 mg én gang daglig.

Pediatrik populasjon

Evalueringen av sikkerheten i den pediatrike populasjon er basert på data fra 16 voksne og 60 barn i studie CLDE225X2104 og 16 voksne og 2 barn i studie CLDE225C2301. Medianvarigheten av eksponeringen for sonidegib i løpet av studie X2104 var 97 dager (intervall mellom 34 og 511 dager) for voksne pasienter og 55 dager (intervall mellom 2 og 289 dager) for pediatrike pasienter. Medianvarigheten av eksponeringen for sonidegib i løpet av studie C2301 var 2,8 måneder (intervall mellom 0,4 og 33,2 måneder) for voksne pasienter og 3,5 måneder (intervall mellom 1,3 og 5,7 måneder) for pediatrike pasienter.

Toksisiteten i sonidegib som ble observert i studiene C2301 og X2104 på voksne var i tråd med den

allerede kjente behandlingsrelaterte toksisiteten rapportert hos voksne pasienter med basalcellekarsinom.

Sonidegib-relatert toksisitet rapportert hos pediatrike pasienter var i likhet med resultatene rapportert hos voksne, med unntak av en redusert forekomst av muskeltoksisitet (f.eks. CK-forhøyninger observert hos 16,7 % av de pediatrike pasientene sammenlignet med 50 % av de voksne i studie X2104) og observasjoner av post-natal utviklingseffekt, spesielt ved langvarig eksponering (rapportert som tilfeller av epifyseal plate av phalanx lidelse, kne-subkondral kondensering av område av vekstplate, fyseal distal lårbenssykdom, kronisk kondisjon og kantstøtt tann).

Prematur fusjon av epifysene

Tre tilfeller (ett tilfelle av bruskade, ett tilfelle av epifyseal lidelse og ett tilfelle av epifyseal brudd) av epifyseal vekstplateforstyrrelser ble rapportert hos barn som ble behandlet med sonidegib under kliniske studier, men årsakssammenheng med sonidegib kan ikke endelig konstateres. Prematur fusjon av epifysene er rapportert hos barn som er utsatt for Hh (Hedgehog) -signalveihemmere. Odomzo skal ikke brukes til barn, da sikkerhet og effektivitet ikke er fastslått i denne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I doseeskaleringsstudier ble Odomzo gitt ved doser opptil 3000 mg oralt én gang daglig. Ved alle tilfeller av overdosering bør pasienten overvåkes nøye med tanke på bivirkninger og hensiktsmessig støttende behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XJ02.

Virkningsmekanisme

Sonidegib er en oralt biotilgjengelig hemmer av Hh-signalveien. Det bindes til Smoothed (Smo), et G-protein-koblet reseptorlignende molekyl som positivt regulerer Hh-signalveien, og til slutt aktiverer og frigjør glioma-assosiert onkogen (GLI) transkripsjonsfaktorer, som induserer transkripsjon av målgener for Hh som er involvert i celledeling, differensiering og overlevelse. Unormal Hh-signaloverføring har vært forbundet med patogenesen til flere krefttyper, inkludert basalcellekarsinom (BCC). Binding av sonidegib til Smo vil hemme Hh-signaloverføring, og dermed hemme signaltransduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Analyse av QTc ved plasmakonsentrasjon til sonidegib viste at den øvre grensen av ensidig 95 % konfidensintervall for økningen av QTc var under 5 msek ved steady state C_{max} ved daglige doser på 800 mg, som gir 2,3 ganger høyere plasmaeksposering enn med anbefalt dose på 200 mg. Det forventes derfor ikke at terapeutiske doser av Odomzo vil forårsake klinisk signifikant QTc-forlengelse. Høyere plasmakonsentrasjoner av sonidegib enn de som ble oppnådd med terapeutiske doser er heller ikke forbundet med livstruende arytmier eller torsades de pointes.

Effekten på kreftsvulster var uavhengig av Odomzo-dosen eller plasmakonsentrasjon i

doseringsområdet 200 mg til 800 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

En randomisert, dobbeltblind fase II-studie på to dosenivåer (200 mg eller 800 mg én gang daglig) av Odomzo ble utført hos 230 pasienter med enten lokal avansert basalellekarsinom (laBCC) (n=194) eller metastaserende basalellekarsinom (mBCC) (n=36). Av de 230 pasientene, hadde 16 diagnosen Gorlin syndrom (15 laBCC og 1 mBCC). Voksne (≥ 18 år) pasienter med laBCC eller mBCC som ikke var aktuelle for strålebehandling, kirurgi eller annen lokal behandling ble randomisert til å få Odomzo på enten 200 mg eller 800 mg daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Det primære effektendepunktet i studien var objektiv responsrate vurdert sentralt i henhold til modifiserte Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST) hos pasienter med laBCC og RECIST 1.1 hos pasienter med mBCC. De sekundære endepunkter vurdert sentralt inkluderte varighet av respons, tid til tumorrespons og progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til mRECIST hos pasienter med laBCC og RECIST 1.1 hos pasienter med mBCC.

For pasienter med laBCC, ble Independent Review Committee (IRC) Composite Overall Response integrert fra sentralt evaluerte MR, kliniske digitale bilder og histopatologi i henhold til mRECIST. For LaBCC ble flere punchbiopsier tatt hver gang en responsvurdering ble påvirket av tilstedeværelsen av sårdannelse lesjon, cyste og eller arddannelse/fibrose. Evaluering av tumorrespons ved MR av RECIST 1.1. Responsen av digitalt klinisk bilde ble evaluert av World Health Organization (WHO) tilpassede kriterier [partiell respons (PR): ≥ 50 % reduksjon i summen av produktet av perpendikulære diametere (SPD) av en lesjon; komplett respons (CR): bortfall av alle lesjoner; progressiv sykdom: ≥ 25 % økning i SPD av lesjoner]. For en sammensatt komplett respons måtte alle metodene som ble benyttet for vurdering vise fravær av tumor.

Av de 230 pasientene som ble randomisert fikk 79 pasienter Odomzo 200 mg. Av disse 79 pasientene var 66 (83,5 %) laBCC pasienter (37 [46,8 %] med aggressiv histologi og 29 [36,7 %] med ikke-aggressiv histologi) og 13 (16,5 %) var mBCC-pasienter. Median alder for alle pasientene som fikk Odomzo 200 mg var 67 år (59,5 % var > 65 år), 60,8 % var menn og 89,9 % kaukasiere.

Flertallet av pasientene (laBCC 74 %, mBCC 92 %) hadde tidligere gjennomgått behandlinger inkludert kirurgi (laBCC 73 %, mBCC 85 %), strålebehandling (laBCC 18 %, mBCC 54 %) og antineoplastisk behandling (laBCC 23 %, mBCC 23 %).

De viktigste effektresultatene vurdert sentralt og lokal utprøvervurdering er presentert i tabell 4.

Tabell 4 Oversikt over effekt vurdert sentralt og lokal utprøvervurdering av FAS^a

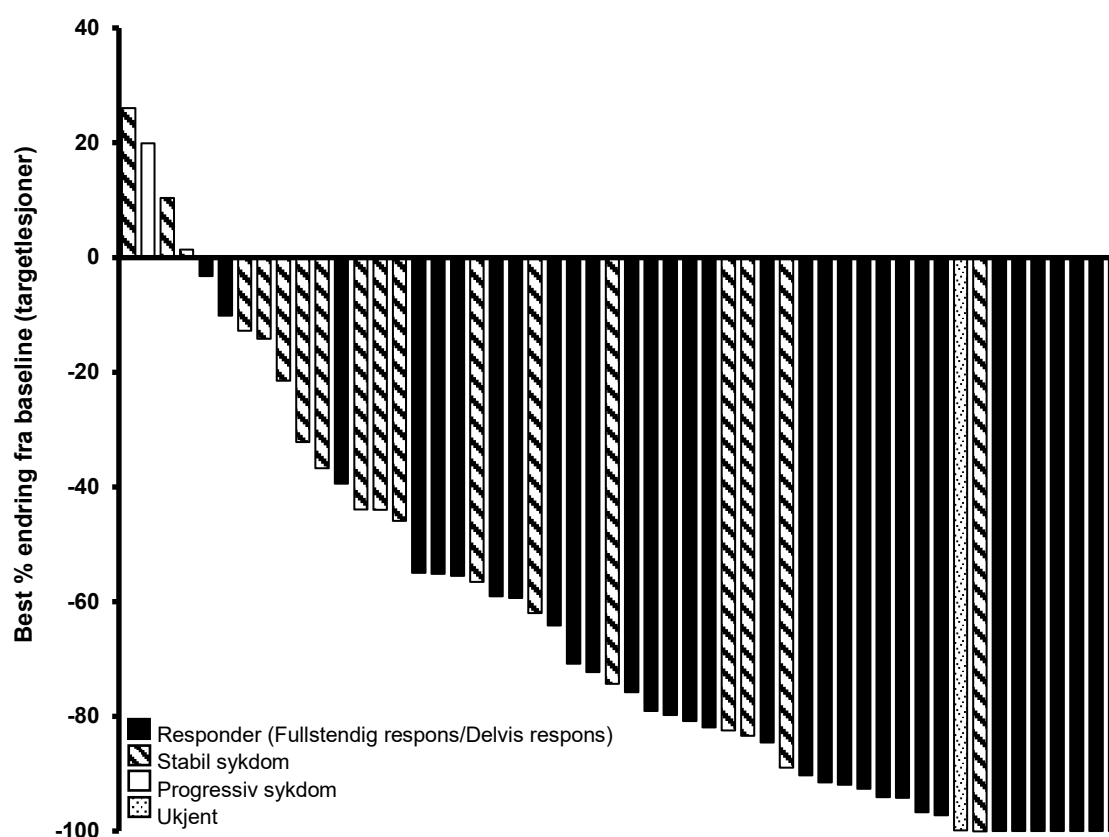
	Odomzo 200 mg	
	Sentralt laBCC N=66	Lokal utprøver laBCC N=66
Total objektiv responsrate, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95 % KI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Best total respons, n (%)		
Fullstendig respons	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Delvis respons	34 (51,5)	41 (62,1)
Sykdomsstabilisering	23 (34,8)	13 (19,7)
Sykdomsprogresjon	1 (1,5)	1 (1,5)
Ukjent	5 (7,6)	5 (7,6)
Tid til tumorrespons (måneder)		
Median	4,0	2,5
95 % KI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Responsvarighet		
Antall hendelser*	11	22
Antall sensurert	26	25
Median (måneder)	26,1	15,7

95 % KI	(NE)	(12,0,20,2)
Hendelsesfri sannsynlighet (%), (95 % KI)		
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)
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser*	16	28
Antall sensurert	50	38
Median (måneder)	22,1	19,4
95 % KI	(NE)	(16,6, 23,6)
Sannsynlighet for progresjonsfri overlevelse (%), (95 % KI)		
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)

^a Fullt analysesett inkluderer alle randomiserte pasienter ("intent-to-treat"-populasjon).
^b Bruk av kun negativ histologi for å definere CR blant pasienter, som har minst én PR fra andre modaliteter (MRI eller fotografering), resulterte i en CR-rate på 21,2 %.
*Hendelser henviser til sykdomsprogresjon eller død av hvilken som helst grunn.
FAS: Fullt analysesett
KI: konfidensintervall
NE: ikke estimerbart

Figur 1 viser den beste endringen i targetlesjonstørrelse for hver pasient med laBCC ved dosen på 200 mg ifølge sentral vurdering.

Figur 1 Best endring fra baseline i targetlesjonene for laBCC-pasienter ifølge sentral vurdering vurdert av FAS



Rapporterte pasientutfall ble vurdert som et utforskende endepunkt, ved bruk av European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ C30) og tilhørende spesifikk modul for kreft i hode og nakke (H & N35).

Flertallet av pasientene opplevde at deres sykdomsrelaterte symptomer, funksjon og helsestatus ble

oppretholdt og/eller forbedret. Tid før forverring på forhåndsspesifiserte PRO-skalaer (tilsvarende > 10 punkts forverring uten påfølgende forbedring) avspeilet i hovedsak den estimerte PFS.

29,1 % av pasientene avbrøt behandlingen i den pivotale studien på grunn av bireaksjoner, som hovedsakelig var lette eller moderate (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Odomzo i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved basalcellekarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Effekt og sikkerhet for sonidegib har blitt studert i to kliniske studier med en total på 62 pediatriske pasienter. Studie CLDE225X2104 var en fase I/II-studie av sonidegib vedrørende pediatriske pasienter med tilbakevendende eller ildfast medulloblastom tumorer eller andre tumorer, potensielt avhengig av Hh-signalveien og på voksne pasienter med tilbakevendende eller ildfast medulloblastom. Studie CLDE225C2301 var en fase II, multisenter, åpen, enarmet studiet av effekt og sikkerhet for oral sonidegib på pasienter med Hh-aktivert medulloblastom med tilbakefall. Resultatene viser en mangel på signifikant effekt til tross for berikelsesstrategien fokusert på Hh-aktivert medulloblastom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter administrering av én enkeltdose med Odomzo (100 mg til 3000 mg) uten mat til pasienter med kreft, var mediantiden til maksimal konsentrasjon (t_{max}) 2 til 4 timer. Sonidegib viste doseproporsjonal økning i AUC og C_{max} i doseringsintervallet fra 100 mg til 400 mg, men over 400 mg var økningen mindre enn doseproporsjonal. Det var ingen bevis for endring i clearance ved gjentatt dosering basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse og ved steady state var estimert akkumulering 19 ganger uavhengig av dose. Steady state ble nådd ca. 4 måneder etter oppstart med sonidegib. Gjennomsnittlig steady state C_{trough} for 200 mg var 830 ng/ml (variasjon 200 til 2400 ng/ml) hos kreftpasienter. Sammenlignet med faste økte C_{max} og AUC av Odomzo 800 mg henholdsvis 7,8 og 7,4 ganger, når dosen ble gitt sammen med et fettrikt måltid. Sammenlignet med faste økte C_{max} og AUC av Odomzo 200 mg henholdsvis 2,8 og 3,5 ganger, når dosen ble gitt sammen med et lett måltid. Sammenlignet med faste økte C_{max} og AUC av Odomzo 200 mg henholdsvis 1,8 og 1,6 ganger, når et moderat måltid ble tatt 2 timer før administrering. Et moderat måltid tatt 1 time etter administrasjon av Odomzo 200 mg gav tilsvarende eksponering som faste.

Distribusjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse med 351 pasienter som fikk orale doser Odomzo i doseringsintervallet 100 mg til 3000 mg, var det tilsynelatende distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}/F) 9170 liter. Steady-state-nivået av sonidegib i huden var 6 ganger høyere enn i plasma.

In vitro var sonidegib i sterk grad bundet til humane plasmaproteiner (humant serumalbumin og alfa-1-syre-glykoprotein) (> 97 %), og bindingen var ikke konsentrasjonsavhengig fra 1 ng/ml til 2500 ng/ml.

Basert på *in vitro* data, er ikke sonidegib et substrat for P-gp, BCRP eller multiresistent protein 2 (MRP2). Ved klinisk relevante konsentrasjoner hemmet ikke sonidegib apikale efflukstransportører, P-gp eller MRP2, hepatiske opptakstransportører OATP1B1 eller OATP1B3, renal organisk anionopptakstransportører OAT1 og OAT3 eller de organiske kationopptakstransportørene OCT1 eller OCT2.

Biotransformasjon

Sonidegib metaboliseres primært av CYP3A4. Uendret sonidegib representerer 36 % av sirkulerende radioaktivitet og hovedandelen av sirkulerende metabolitter (45 % av modereksposering) identifisert i plasma er det hydrolyserte produktet av sonidegib som er farmakologisk inaktivt. Alle metabolittene ble ansett å være 4 til 90 ganger mindre potente enn sonidegib.

Eliminasjon

Sonidegib og dets metabolitter elimineres primært via leveren med 93,4 % av den administrerte dosen gjenfunnet i feces og 1,95 % gjenfunnet i urin. Uendret sonidegib i feces representerte 88,7 % av den administrerte dosen og var ikke detekterbart i urin. Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) til sonidegib estimert fra populasjonfarmakokinetisk modellering var ca. 28 dager.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til sonidegib ble undersøkt hos personer med lett (Child-Pugh klasse A; n=8), moderat (Child-Pugh klasse B; n=8) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C; n=9) nedsatt leverfunksjon og hos 8 friske personer med normal leverfunksjon. Etter en oral enkeltdose på 800 mg sonidegib var C_{max} 20 %, 21 % og 60 % lavere ved henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon enn ved normal leverfunksjon. AUC_{inf} av sonidegib var henholdsvis 40 %, 22 % og 8 % lavere. AUC_{last} var 35 % lavere ved lett nedsatt leverfunksjon, 14 % høyere ved moderat nedsatt leverfunksjon og 23 % lavere ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på den systemiske eksponeringen for sonidegib har ikke blitt undersøkt. Siden sonidegib ikke skilles ut renalt, forventes ingen endringer i systemisk eksponering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En populasjonsfarmakokinetisk analyse fant ingen signifikant påvirkning av nyrefunksjonen (kreatininclearance > 27 ml/min) på tilsynelatende clearance (CL/F) av sonidegib, noe som antyder at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Effekt av alder, vekt og kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at det ikke er noen klinisk relevant effekt av alder (variasjon 20-93 år, gjennomsnittlig 61 år), kroppsvekt (variasjon 42-181 kg, gjennomsnittlig 77 kg), kjønn eller kreatininclearance (variasjon 27,3-290 ml/min, gjennomsnittlig 92,9 ml/min) på den systemiske eksponeringen for sonidegib.

Effekt av etnisitet

Ved én enkeltdose på 200 mg var C_{max} og AUC_{inf} for sonidegib hos friske frivillige japanere henholdsvis 1,56 og 1,68-ganger høyere enn det som er sett hos friske frivillige fra Vesten.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sonidegib ble evaluert hos rotter og hunder.

Generell toksikologi

Flertallet av bivirkningene av sonidegib kan tilskrives den farmakologiske virkningsmekanismen på utviklingsforløpet, og effektene var de samme hos rotter og hunder. De fleste bivirkningene oppsto tett opptil den tiltenkte humane eksponeringen. Disse bivirkningene, observert ved klinisk relevant eksponering, inkluderer hindring i vekst av benplater, effekt på tenner som vokser, effekter på det mannlige og kvinnelige reproduksjonssystem, atrofi av hårsekkene med alopeci, gastrointestinal toksisitet med vektreduksjon og effekter på lymfeknuter. Ved eksponeringer godt over den kliniske eksponeringen var nyrene et ekstra målorgan.

Karsinogenese og mutagenese

Sonidegib var ikke genotoksisk i studier som ble utført in vitro og in vivo. Det ble ikke identifisert noe kreftfremkallende potensial i karsinogenitetsstudier på rotter og mus. Eksponeringsnivåene var imidlertid langt under kliniske eksponeringsnivåer hos rotter og rundt de kliniske eksponeringsnivåene hos mus.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Sonidegib viste seg å være føtotoksisk hos kaniner, som ble dokumentert ved abort og/eller fullstendig foster-resorpsjon, og teratogent, vist ved alvorlige misdannelser ved svært lav eksponering. Teratogene effekter inkluderte misdannelser i ryggvirvel, distale lemmer og misdannelser i tær og fingre, alvorlige kraniofaciale misdannelser og andre alvorlige midtlinjedefekter. Hos kaniner ble fostertoksisitet også sett ved svært lav maternal eksponering. Fertiliteten var redusert ved lav eksponering hos hunnrotter. Ca. 2 ganger høyere eksponering for sonidegib enn den kliniske eksponeringen påvirket ikke fertiliteten til hannrotter.

Miljøriskovurdering (ERA)

Miljøriskovurderinger har avgjort at sonidegib kan utgjøre en risikofaktor for overflatevann (se avsnitt 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Krysspovidon Type A
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Poloksamer 188
Silika, kolloidal vannfri
Natriumlaurylsulfat

Kapselskall

Gelatin
Jernoksid, rødt (E172)
Titandioksid (E171)

Trykksverte

Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)
Skjellakk

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 x 1 hard kapsel i PCTFE/PVC/Alu perforerte endoseblistere.

Hver pakke inneholder enten 10 eller 30 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se punkt 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1030/001

EU/1/15/1030/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Første godkjenningsdato: 14 august 2015

Nyeste fornyingsdato: 20 mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsending av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c (7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale følgende med det nasjonale legemiddelkontoret:

- Nasjonalt Kjære helsepersonell-brev
- Metode for innhenting av informasjon vedrørende bruk av Odomzo og overholdelse av det graviditetsforebyggende programmet og programmets effekt
- Format og innhold i materialet til helsepersonell og pasienter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal distribuere et Kjære Helsepersonell-brev ved lansering av produktet som skal inneholde følgende:

- En kjernetekst avtalt med CHMP
- Nasjonale krav, som avtalt med det nasjonale legemiddelkontoret angående
 - Distribusjon av legemidlet
 - Midler for å sikre at alle nødvendige tiltak utføres før Odomzo forskrives og utleveres

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal kontinuerlig forsikre seg om at alle leger som forventes å forskrive Odomzo har mottatt følgende:

- Produktinformasjon
- Opplæringsmateriell for helsepersonell
- Påminnelseskort for helsepersonell
- Opplæringsmateriell for pasienter
- Påminnelseskort for pasienter

Opplæringsmateriellet for helsepersonell for Odomzo skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Kort bakgrunn for Odomzo, dets godkjente indikasjon og dosering
- Krav om å informere pasientene vedrørende den teratogene risikoen forbundet med Odomzo og behovet for å unngå føtal eksponering
- Beskrivelse av det graviditetsforebyggende programmet og kategorisering av pasientene basert på kjønn og fertilitet
- Informasjon vedrørende anbefalte prevensjonsmetoder for både kvinner og menn
- Helsepersonells forpliktelser ved forskrivning av Odomzo
- Sikkerhetsanbefalinger for fertile kvinner
- Sikkerhetsanbefalinger for menn
- Krav ved graviditet
- Informere pasienter om at de ikke skal gi blod under behandling med Odomzo og i minst 20 måneder etter siste dose
- Sjekkliste for helsepersonell som sikrer at pasientene får den nødvendige rådgivingen
- Nødvendigheten av å sikre at alle pasientene fyller ut og signerer skjemaet "Bekreftelse på rådgivning" for Odomzo som er en del av opplæringsmateriellet til helsepersonell
- Bivirkningsrapportering

Opplæringsmateriellet for pasienter for Odomzo skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Pasientinformasjon vedrørende den teratogene risikoen forbundet med Odomzo og behovet for å unngå føtal eksponering
- Nødvendigheten av å bruke tilstrekkelig prevensjon og definisjonen av tilstrekkelig prevensjon
- Nasjonale eller andre gjeldende spesielle tiltak for forskrivning og utlevering av Odomzo
- Å ikke gi Odomzo til noen andre personer samt informasjon vedrørende destruksjon av ubrukt medisinsk produkt og nødvendigheten av å oppbevare Odomzo kapsler utilgjengelig for barn
- At pasienten ikke skal gi blod under behandling og i minst 20 måneder etter siste dose
- At pasienten ikke skal amme under behandling og i minst 20 måneder etter siste dose
- At pasienten skal informere helsepersonell om enhver bivirkning
- Informasjon til fertile kvinner
- Informasjon til menn

Påminnelseskortet til helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Informasjon til fertile kvinner
- Informasjon til menn
- Nødvendigheten av å informere pasienten om å umiddelbart rapportere behandlende helsepersonell dersom graviditet mistenkes hos en kvinnelig pasient eller hos en kvinnelig partner av en mannlig pasient
- Minne pasientene om at ubrukte kapsler skal returneres ved slutten av behandlingen (destruksjon vil avhenge av lokale krav)
- Minne pasientene om å ikke gi blod under behandling og i minst 20 måneder etter siste dose

Påminnelseskortet til pasienter skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Pasientinformasjon vedrørende den teratogene risikoen forbundet med Odomzo og behovet for å unngå føtal eksponering
- Ikke gi blod under behandling og i minst 20 måneder etter siste dose
- Informasjon til fertile kvinner

- Informasjon til menn
- Å returnere ubrukte kapsler ved slutten av behandlingen (destruksjon vil avhenge av lokale krav)
- Telefonnummer for kontakt ved en nødsituasjon

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Odomzo 200 mg harde kapsler
sonidegib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 200 mg sonidegib (som fosfat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler

10 x 1 hard kapsel

30 x 1 hard kapsel

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kapselen skal ikke knuses, åpnes eller tygges.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Risiko for alvorlige medfødte misdannelser.
Skal ikke brukes under graviditet eller amming.
Du må følge Odomzo graviditetsforebyggende program.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ubrukte legemidler skal kastes i samsvar med lokale krav

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Odomzo 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Odomzo 200 mg kapsler
sonidegib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Odomzo 200 mg harde kapsler sonidegib

Odomzo kan forårsake alvorlige fødselsskader. Det kan føre til at barnet dør før det blir født eller kort tid etter fødselen. Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Du må følge instruksjonene vedrørende prevensjon i dette pakningsvedlegget.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Odomzo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Odomzo
3. Hvordan du bruker Odomzo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Odomzo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Odomzo er og hva det brukes mot

Hva Odomzo er

Odomzo inneholder virkestoffet sonidegib. Det er et legemiddel mot kreft.

Hva Odomzo brukes mot

Odomzo brukes til å behandle voksne med en type hudkreft som kalles basalcellekarcinom. Det brukes når kreften har lokal spredning og ikke kan behandles med kirurgi eller stråling.

Hvordan Odomzo virker

Normal vekst av celler styres av ulike kjemiske signaler. Hos pasienter med basalcellekarsinom, skjer det endringer i genene som kontrollerer en del av denne prosessen, kjent som "Hedgehog-signalveien". Dette skurrer på signaler som gjør at kreftceller vokser ukontrollert. Odomzo virker ved å stoppe denne prosessen og hindrer kreftceller i å vokse og danne nye kreftceller.

2. Hva du må vite før du bruker Odomzo

Les de spesifikke instruksjonene du får av legen din, særlig angående effekten til Odomzo på ufødte barn.

Les og følg nøye instruksjonene i pasientbrosjyren og pasientkortet som du har fått av legen din.

Bruk ikke Odomzo dersom:

- du er allergisk overfor sonidegib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- du er gravid eller tror at du kan være gravid. Dette er fordi Odomzo kan skade eller føre til at ditt ufødte barn dør (se avsnittet “Graviditet”).
- du ammer. Dette er fordi det er ukjent hvorvidt Odomzo går over i morsmelk og kan skade barnet ditt (se avsnittet “Amming”).
- du kan bli gravid, men ikke kan eller vil følge de nødvendige tiltakene for å forhindre graviditet som er listet opp i det graviditetsforebyggende programmet for Odomzo.

Ikke bruk Odomzo dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Odomzo dersom du er usikker.

Mer informasjon om punktene over finner du i avsnittene “Graviditet”, “Amming” og “Fertilitet” og “Prevensjon for kvinner og menn”.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Odomzo kan føre til muskelproblemer. Informer legen din før du tar Odomzo dersom du tidligere har hatt kramper eller svakhet i musklene eller dersom du tar andre legemidler. Noen legemidler (f.eks. legemidler som brukes til behandling av høyt kolesterol) kan øke risikoen for muskelproblemer. Informer legen din eller apotek **umiddelbart** dersom musklene verker eller du får uforklarlige kramper eller svakhet i musklene under behandling med Odomzo. Legen din må muligens endre dosen din eller stoppe behandlingen din midlertidig eller permanent.
- Du skal ikke gi blod under behandling med Odomzo og i 20 måneder etter at behandlingen din er avsluttet.
- Dersom du er mann, bør du ikke få barn eller donere sæd på noe tidspunkt under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen.
- Legen din vil undersøke huden din regelmessig for en annen krefttype som kalles kutant plateepitelkarsinom. Det er ikke kjent om kutant plateepitelkarsinom kan være relatert til behandling med Odomzo. Vanligvis oppstår denne krefttypen på solskadet hud, den sprer seg ikke og kan kureres. Informer legen din dersom du legger merke til noen forandringer i huden din.
- Gi aldri dette legemidlet til noen andre. Du bør returnere ubrukte kapsler ved slutten av behandlingen din. Snakk med lege eller apotek om hvor kapslene skal returneres.

Blodprøver under behandling med Odomzo

Legen din vil ta blodprøver før behandling, og eventuelt også under behandling. Disse prøvene vil kontrollere tilstanden til musklene dine ved å måle nivået av et enzym i blodet ditt som kalles kreatinfosfokinase.

Barn og ungdom (under 18 år)

Odomzo skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år. I studier av dette legemidlet har man sett problemer med voksende tenner og bein. Odomzo kan føre til at bein slutter å vokse hos barn og unge. Dette kan også skje etter avsluttet behandling.

Andre legemidler og Odomzo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Dette er fordi Odomzo kan påvirke hvordan noen legemidler virker. Noen legemidler kan også påvirke hvordan Odomzo virker, eller øke sannsynligheten for at du kan få bivirkninger.

Informert spesielt legen din eller apoteket dersom du tar noe av følgende:

- legemidler som statiner og fibratsyrederivater, som brukes til å behandle høyt kolesterol og lipider
- vitamin B3, også kjent som niacin
- legemidler som metotreksat, mitoksantron, irinotekan eller topotekan, som brukes til å behandle visse typer kreft eller andre sykdommer, slik som alvorlige leddproblemer (revmatoid artritt) og psoriasis
- legemidler som telitromycin, rifampicin eller rifabutin, som brukes til å behandle bakterielle infeksjoner
- legemidler som ketokonazol (bortsett fra sjampoer og kremer), itrakonazol, posakonazol eller

- vorikonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner
- legemidler som klorokin og hydroksyklorokin, som brukes til å behandle parasittære infeksjoner i tillegg til andre sykdommer slik som revmatoid artritt eller lupus erythematosus
- legemidler som ritonavir, sakinavir eller zidovudin, som brukes til å behandle AIDS eller HIV
- legemidler som karbamazepin, fenytoin eller fenobarbital, som brukes til å behandle akutte anfall (kramper/epilepsi)
- et legemiddel som kalles nefazodon, som brukes til å behandle depresjon
- et legemiddel som kalles penicillamin, som brukes til å behandle revmatoid artritt
- et naturlegemiddel som kalles johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*), som brukes til å behandle depresjon.

Snakk med legen din eller apotek før du tar Odomzo dersom noe av det overnevnte gjelder deg eller du er usikker.

Disse legemidlene bør brukes med forsiktighet eller kan være nødvendig å unngå under behandlingen din med Odomzo. Dersom du tar noen av disse, kan det være nødvendig at legen din forskriver et alternativt legemiddel til deg.

Under behandling med Odomzo, bør du også informere legen din eller apoteket dersom du får forskrevet et annet legemiddel som du ikke har brukt tidligere.

Graviditet

Ikke ta Odomzo dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid under behandling eller i løpet av 20 måneder etter at behandlingen din er avsluttet. Du må stoppe å ta Odomzo og snakke med legen din umiddelbart dersom du blir gravid eller mistenker at du kan være gravid. Odomzo kan forårsake alvorlige fødselsdefekter hos barnet ditt eller føre til at ditt ufødte barn dør. Spesifikke instruksjoner (Odomzo graviditetsforebyggende program) som legen har gitt deg inneholder informasjon om effekter av Odomzo på ufødte barn.

Amming

Du skal ikke amme under behandling eller i løpet av 20 måneder etter at behandlingen din er avsluttet. Det er ukjent hvorvidt Odomzo går over i morsmelk og kan føre til skade på barnet ditt.

Fertilitet

Odomzo kan påvirke evnen til å få barn hos menn og kvinner. Rådfør deg med legen din dersom du planlegger å få barn i fremtiden.

Prevensjon for kvinner og menn

Kvinner

Spør legen din om du kan bli gravid før du starter behandling med Odomzo, selv om du ikke lenger har menstruasjon (menopause). Det er viktig at du spør legen din hvorvidt det er en risiko for at du kan bli gravid.

Dersom du kan bli gravid:

- må du ta forholdsregler slik at du ikke blir gravid mens du tar Odomzo,
- må du bruke 2 prevensjonsmetoder, en svært sikker metode og en barrieremetode (se eksemplene under) mens du tar Odomzo,
- må du fortsette å bruke denne prevensjonen i 20 måneder etter at du har sluttet å ta Odomzo fordi rester av legemidlet blir værende i kroppen i lang tid.

Legen din vil sammen med deg avgjøre hva som er den beste prevensjonsmetoden for deg.

Du må bruke én svært sikker metode, slik som:

- spiral
- kirurgisk sterilisering

Du må også bruke en barrieremetode, slik som:

- kondom (med sæddrepende middel, hvis det er tilgjengelig)
- pessar (med sæddrepende middel, hvis det er tilgjengelig).

Legen din vil teste om du er gravid:

- minst 7 dager før behandlingsstart – for å være sikker på at du ikke allende er gravid
- hver måned under behandling

Informér legen din umiddelbart under behandlingen og i løpet av de første 20 månedene etter at behandlingen din er avsluttet, dersom:

- du av ulike årsaker tror prevensjonen ikke har fungert
- menstruasjonen har uteblitt
- du slutter med prevensjon
- du trenger å bytte prevensjonsmetode

Menn

Bruk alltid kondom (med sæddrepende midler, hvis tilgjengelig) når du har sex med en kvinnelig partner, mens du tar Odomzo, også dersom du er sterilisert. Du må fortsette å gjøre dette i 6 måneder etter at behandlingen din er avsluttet.

Informér legen din umiddelbart dersom partneren din blir gravid mens du bruker Odomzo og i 6 måneder etter at behandlingen din er avsluttet.

Du bør ikke få barn eller donere sæd så lenge behandlingen pågår og i 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Odomzo påvirker sannsynligvis ikke evnen din til å kjøre bil eller bruke ulike verktøy eller maskiner. Snakk med legen din dersom du er usikker.

Odomzo inneholder laktose

Odomzo inneholder laktose (melkesukker). Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkerarter, skal du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Odomzo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Bruk av dette legemidlet

Den anbefalte dosen er 200 mg (1 kapsel) daglig.

- Ikke spis 2 timer før og 1 time etter at du har tatt Odomzo
- Ta kapselen din til omtrent samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg å huske når du skal ta legemidlet ditt
- Svelg kapselen hel. Kapselen skal ikke åpnes, tygges eller knuses. Enhver kontakt med innholdet i kapslene skal unngås, da det kan ha skadelige effekter

Ikke endre dosen din uten å snakke med legen din. Ikke ta mer enn den anbefalte dosen som legen din har forskrevet. Dersom du kaster opp etter at du har svelget kapselen, skal du ikke ta flere kapsler før den neste planlagte dosen.

Hvor lenge Odomzo skal tas

Fortsett å ta Odomzo så lenge legen din forteller deg det. Snakk med legen din eller apoteket dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal ta Odomzo.

Dersom du tar for mye av Odomzo

Dersom du tar for mye Odomzo, eller dersom noen andre ved et uhell tar legemidlet ditt, snakk med en lege eller reis umiddelbart til sykehuset. Ta legemidlet samt pakningen og pakningsvedlegget med deg.

Dersom du har glemt å ta Odomzo

Dersom du glemmer å ta en dose med Odomzo, skal du ta denne så snart du husker det. Dersom det har gått mer enn seks timer siden du skulle tatt dosen, skal du hoppe over den glemte dosen og deretter ta den neste dosen til planlagt tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Odomzo

Du må ikke slutte å ta Odomzo uten at du har snakket med legen din først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Odomzo kan forårsake alvorlige fosterskader. Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet (se “Graviditet”, “Amning”, “Fertilitet” og “Prevensjon for kvinner og menn” i avsnitt 2 for mer informasjon).

Slutt å ta Odomzo og informer legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende, da dette kan være tegn på en allergisk reaksjon:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals
- alvorlig kløe i huden, med et rødt utslett eller opphevede kuler

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Informer legen din eller apoteket umiddelbart dersom du merker noe av det følgende:

- alvorlige muskelkramper, muskelsmerter eller muskelsvakhet. Dette kan være tegn på et problem som kalles rabdomyolyse, som fører til nedbrytning av muskelvev
- mørk urin, redusert urinmengde eller ingen urin. Dette kan være tegn på at muskelfibrene dine brytes ned, noe som er skadelig for nyrene dine

Andre mulige bivirkninger

Informer legen din eller apoteket dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- muskelkramper, muskelsmerte, smerte i skjelett, leddbånd og sener
- uteblitt menstruasjon
- diaré eller halsbrann
- redusert appetitt
- hodepine
- forstyrret smakssans eller rar smak i munnen
- smerter i magen
- sykdomsfølelse
- oppkast
- kløe
- hårtap
- trøtthet
- smerte
- vekttap

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- urolig mage eller fordøyelsesvansker
- forstoppelse
- utslett
- unormal hårvekst
- tørste, liten urinmengde, vekttap, tørr rødme i hud, irritabilitet (mulige symptomer på lavt nivå av kroppsvæske, kjent som dehydrering)

Du kan også ha noen **unormale blodprøveresultater** under behandling med Odomzo. Dette kan gjøre legen din oppmerksom på mulige endringer i funksjon i noen deler av kroppen din, for eksempel:

- høye nivåer av følgende enzymer: kreatinfosfokinase (muskelfunksjon), lipase og/eller amylase (pankreasfunksjon), alanin-aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat-aminotransferase (ASAT) (leverfunksjon)
- høyt nivå av kreatinin (nyrefunksjon)
- høyt blodsukternivå (kjent som hyperglykemi)
- lavt nivå av hemoglobin (nødvendig for å transportere oksygen i blodet)
- lavt nivå av hvite blodceller

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Odomzo

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 30°C.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Odomzo

- Virkestoffet er sonidegib (som fosfat). Hver kapsel inneholder 200 mg sonidegib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: krysspovidon type A, laktosemonohydrat (se pkt. 2, 'Odomzo inneholder laktose'), magnesiumstearat, poloksamer (188), silika, kolloidal vannfri silisiumdioksid, natriumlaurylsulfat.
 - Kapselskall: gelatin, jernoksid rød (E172), titandioksid (E171).
 - Trykksverte: jernoksid svart (E172), propylenglykol (E1520), skjellakk.

Hvordan Odomzo ser ut og innholdet i pakningen

Odomzo 200 mg kapsler er rosa og ugjennomsiktige. De er merket med "SONIDEGIB 200MG" og "NVR".

Odomzo leveres i perforerte endoseblistere som inneholder 10 x 1 kapsel. De er tilgjengelig i pakningsstørrelser på 10 og 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland**Slovenská republika**

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Som del av det graviditetsforebyggende programmet for Odomzo, vil alle pasienter motta en:

- Pasientbrosjyre
- Påminnelsekort for pasienter

For ytterligere informasjon henvises det til disse dokumentene.