

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Odomzo 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 200 mg sonidegib (som fosfat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 38,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård (kapsel).

Opak rosa hård kapsel innehållande ett vitt till nästan vitt pulver med granulat, med "NVR" tryckt i svart bläck på överdelen och "SONIDEGIB 200MG" i svart bläck på underdelen.

Storleken på kapseln är "Storlek #00" (mått 23,3 x 8,53 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Odomzo är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad basalcellscancer (BCC) som inte är lämplig för kurativ kirurgi eller strålbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Odomzo ska endast skrivas ut av eller under överinseende av specialistläkare med erfarenhet av behandling av den godkända indikationen.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 200 mg sonidegib peroralt.

Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas.

Dosjustering vid förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och muskelrelaterade biverkningar

Tillfälligt doseringsuppehåll och/eller dosminskning av Odomzo kan behövas vid förhöjt CK-värde och muskelrelaterade biverkningar.

Rekommendationer för doseringsuppehåll och/eller dosminskning av Odomzo för hantering av symtomatisk CK-förhöjning och muskelrelaterade biverkningar (såsom myalgi, myopati och/eller spasmer) sammanfattas i tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderade dosjusteringar och hantering av symtomatisk CK-förhöjning och muskel och muskelrelaterade biverkningar

Förhöjt CK-värde, svårighetsgrad	Rekommenderade dosjusteringar* och hantering
Grad 1 [CK-förhöjning >ULN - 2,5 x ULN]	- Fortsätt behandla med samma dos och kontrollera CK-nivåer en gång i veckan tills de återgått till utgångsnivån och därefter en gång i månaden. Kontrollera muskelsymtom för förändringar tills de återgått till utgångsförhållanden. - Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och se till att patienten är välhydrerad.
Grad 2 utan nedsatt njurfunktion (serumkreatinin $\leq$ ULN) [CK-förhöjning >2,5 x ULN - 5 x ULN]	- Avbryt behandlingen och kontrollera CK-nivåer en gång i veckan tills de återgått till utgångsvärdet. - Kontrollera förändringar muskelsymtom tills de återgått till utgångsförhållanden. Återuppta därefter behandlingen med samma dos och kontrollera CK-nivåerna varje månad. - Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och se till att patienten är välhydrerad. - Om symtomen återkommer, avbryt behandlingen tills de återgått till utgångsförhållanden. Sätt åter in sonidegib 200 mg varannan dag och följ samma rekommendationer för kontroller. Om symtomen kvarstår trots dosering varannan dag, överväg att sätta ut behandlingen.
Grad 3 eller 4 utan nedsatt njurfunktion (serumkreatinin $\leq$ ULN) [Grad 3 (CK-förhöjning >5 x ULN - 10 x ULN)] [Grad 4 (CK-förhöjning >10 x ULN)]	- Avbryt behandlingen och kontrollera CK-nivåer en gång i veckan tills de återgått till utgångsnivåer. Kontrollera förändring av muskelsymtom tills de återgått till utgångsförhållanden. - Kontrollera njurfunktionen (serumkreatinin) regelbundet och se till att patienten är välhydrerad. - Om njurfunktionen inte är nedsatt och CK-nivåerna återgår till utgångsvärden, överväg att återuppta behandlingen med 200 mg varannan dag. CK-nivåer bör mätas varje vecka i 2 månader efter återupptagen behandling med sonidegib och därefter varje månad.

Grad 2, 3 eller 4 med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > ULN)	• Om njurfunktionen är nedsatt, avbryt behandlingen och se till att patienten är välhydrerad, överväg andra sekundära orsaker till njurfunktionsnedsättningen. • Kontrollera CK och serumkreatinin nivåer en gång i veckan tills de återgått till utgångsnivån. Monitorera förändring av muskelsymtom tills de återgått till utgångsförhållanden. • Om CK och serumkreatinin återgår till utgångsnivåerna, överväg att återuppta behandlingen med 200 mg varannan dag och mät CK-nivåerna varje vecka i 2 månader och därefter varje månad. I annat fall ska behandlingen sättas ut permanent.
--	---

* **Ovanstående rekommendationer för dosjusteringar baseras på Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03, som tagits fram av National Cancer Institute (USA). CTCAE är en standardiserad klassificering av oönskade reaktioner, som används vid utvärdering av cancerläkemedel.**

Cr: kreatinin; ULN: Upper Limit of Normal, övre normalgränsen

Övriga dosjusteringar

Hanteringen av allvarliga eller intolerabla biverkningar kan kräva ett tillfälligt behandlingsuppehåll (med eller utan en efterföljande dosreduktion) eller utsättning.

När behandlingsuppehåll krävs, överväg att återuppta Odomzo vid samma dos efter att biverkningen återgått till $\leq$ grad 1.

Om dosminskning krävs, ska dosen reduceras till 200 mg varannan dag. Om samma biverkning förekommer efter övergång till dosering varannan dag och inte förbättras, överväg att sätta ut behandlingen med Odomzo.

På grund av den långa halveringstiden av sonidegib förväntas den fulla effekten av ett dosuppehåll eller dosjustering på flera biverkningar generellt inträffa efter några veckor (se avsnitt 5.2).

Behandlingens längd

I kliniska studier pågick behandling med Odomzo till sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet. Behandlingsuppehåll på upp till 3 veckor tilläts baserat på individuell tolerabilitet.

Nytan av fortsatt behandling bör utvärderas regelbundet, då den optimala behandlingstiden för varje enskild patient varierar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Sonidegib har inte studerats i någon dedikerad farmakokinetisk studie på patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgängliga data är den renala elimineringen av sonidegib försumbar. I en populationsfarmakokinetisk analys fann man att lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion inte hade någon signifikant effekt på synbar clearance (CL/F) av sonidegib, vilket antyder att dosjustering inte behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inga effekt- eller säkerhetsdata för patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre (≥ 65 år)

Effekt- och säkerhetsdata för patienter från 65 års ålder tyder inte på att någon dosjustering behövs för denna

patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Odomzo för barn och ungdomar under 18 år med basalcells cancer har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Odomzo ska tas peroralt. Kapslarna måste sväljas hela. De får inte tuggas eller krossas. Kapslarna får inte öppnas på grund av risken för teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Odomzo måste tas minst två timmar efter måltid och minst en timme före måltid för att förhindra en ökad risk för biverkningar på grund av högre exponering av sonidegib när det tas tillsammans med en måltid (se avsnitt 5.2). Vid kräkningar under behandlingsperioden ska ingen ny dos tas utan nästa dos ska tas vid nästa planerade doseringstillfälle.

Om patienten missar en dos ska den tas så snart patienten kommer ihåg det, om det inte har gått mer än sex timmar sedan den skulle ha tagits. Om det har gått mer än sex timmar ska patienten vänta och ta nästa dos vid nästa planerade doseringstillfälle.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet och amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Kvinnor i fertil ålder som inte följer Odomzos graviditetsförebyggande program (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Muskelrelaterade biverkningar

I den pivotala fas II-studien observerades muskelspasmer, myalgi, myopati och CK-förhöjning. Majoriteten av de patienter som behandlades med Odomzo 200 mg dagligen och hade CK-förhöjningar av grad 2 eller däröver fick muskelsymtom före CK-förhöjningarna. Muskelsymtomen och de förhöjda CK-nivåerna gick tillbaka med lämplig behandling hos de flesta patienterna.

Alla patienter som inleder behandling med Odomzo måste informeras om risken för muskelrelaterade biverkningar, däribland risken för rabdomyolys. De måste instrueras att omgående rapportera alla oförklarliga muskelsmärter, ömhet eller svaghet som uppstår under behandlingen med Odomzo, eller om symtomen kvarstår efter utsättning av behandlingen.

CK-värdet ska kontrolleras innan behandlingen inleds och därefter enligt klinisk indikation, till exempel om patienten får muskelrelaterade symtom. Vid kliniskt märkbara förhöjda CK-värden ska njurfunktionen undersökas (se avsnitt 4.2).

Riktlinjerna för dosjusteringar eller behandlingsavbrott ska följas (se avsnitt 4.2). Hantering av kraftigt förhöjda CK-värden med understödjande terapi, vilket även inkluderar lämplig hydrering, ska övervägas och följa lokala standarder för medicinsk praxis och behandlingsriktlinjer.

Patienterna ska övervakas noga avseende muskelrelaterade symtom om Odomzo används i kombination med vissa läkemedel som kan öka risken för muskeltoxicitet (t.ex. CYP3A4-hämmare, klorokin, hydroxiklorokin, fibrinsyraderivat, penicillamin, zidovudin, niacin och HMG-CoA-reduktashämmare (se avsnitt 4.5).

Patienter med neuromuskulära sjukdomar (t.ex. inflammatoriska myopatier, muskeldystrofi, amyotrofisk lateralskleros, spinal muskelatrofi) måste övervakas noga på grund av den ökade risken för muskeltoxicitet.

Embryofetal död eller svåra missbildningar

Odomzo kan orsaka embryofetal död eller svåra missbildningar när det ges till gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen har sonidegib i djurstudier visat teratogenicitet och fetotoxicitet. Kvinnor som tar Odomzo får inte vara gravida eller bli gravida under behandlingsperioden eller inom 20 månader efter avslutad behandling.

Kriterier för begreppet ”fertil kvinna”

En fertil kvinna definieras i Odomzo graviditetsförebyggande program som en sexuellt mogen kvinna som

- har haft menstruation någon gång under de föregående 12 månaderna,
- inte har genomgått hysterektomi eller bilateral ooforektomi, eller inte har medicinskt bekräftad permanent prematur ovarialinsufficiens,
- inte har XY-genotyp, Turners syndrom eller uterusagenesi,
- blir amenorroisk efter cancerbehandling, inkluderat behandling med Odomzo.

Rådgivning

För fertila kvinnor

Odomzo är kontraindicerat för kvinnor i fertil ålder som inte följer Odomzo graviditetsförebyggande program. En fertil kvinna måste vara medveten om följande:

- Odomzo utgör en teratogen risk för det ofödda barnet.
- Hon får inte ta Odomzo om hon är gravid eller planerar att bli gravid.
- Hon måste lämna ett negativt graviditetstest, utfört av vårdpersonal, inom 7 dagar innan Odomzo-behandlingen startar.
- Hon måste lämna ett negativt graviditetstest varje månad under behandlingen, även om hon blivit amenorroisk.
- Hon får inte bli gravid medan hon tar Odomzo eller inom 20 månader efter den sista dosen.
- Hon måste kunna följa bestämmelserna om effektiva preventivmedel.
- Hon måste använda två av de rekommenderade preventivmetoderna (se avsnittet ”Preventivmedel” nedan och avsnitt 4.6) medan hon tar Odomzo, om hon inte förbinder sig till fullständig avhållsamhet.
- Hon måste berätta för läkaren om något av det följande inträffar under behandlingen eller inom 20 månader efter den sista dosen:
 - hon blir gravid eller misstänker av någon anledning att hon kan vara gravid.
 - menstruationen uteblir.
 - hon slutar använda preventivmedel, såvida hon inte förbundit sig till fullständig avhållsamhet.
 - hon behöver byta preventivmedel.
- Hon får inte amma medan hon tar Odomzo eller inom 20 månader efter den sista dosen.

För män

Sonidegib kan passera över till sädesvätskan. För att undvika att fostret utsätts för läkemedlet under graviditet, måste en manlig patient vara medveten om följande:

- Odomzo utgör en teratogen risk för det ofödda barnet om mannen har oskyddat sexuell umgänge med en gravid kvinna.
- Han måste alltid använda det rekommenderade preventivmedlet (se avsnitt ”Preventivmedel” nedan och avsnitt 4.6).
- Han ska informera sin läkare om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar Odomzo eller inom 6 månader efter den sista dosen.

För sjukvårdspersonal

Sjukvårdspersonalen måste informera patienterna så att dessa är införstådda med och accepterar alla de villkor som gäller för Odomzo graviditetsförebyggande program.

Preventivmedel

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda två rekommenderade preventivmetoder, varav den ena ska vara en mycket effektiv metod och den andra en barriärmetod, medan de tar Odomzo och i 20 månader efter behandlingens slut (se avsnitt 4.6).

Män

Manliga patienter måste alltid, även om de genomgått vasektomi, använda kondom (med spermicid, om tillgängligt) vid sexuell umgänge med en kvinnlig partner under tiden mannen tar Odomzo och i 6 månader efter behandlingens slut (se avsnitt 4.6 och 5.3).

Graviditetstest

Fertila kvinnor måste graviditetstestas av sjukvårdspersonal inom 7 dagar före start av behandling med Odomzo och varje månad under behandlingen. Graviditetstestets känslighet ska vara minst 25 mIE/ml, enligt vad som finns tillgängligt lokalt. Om graviditet konstateras får behandlingen inte påbörjas. Om kvinnan blir gravid under behandlingen måste behandlingen med Odomzo avbrytas omedelbart (se avsnitt 5.3). Patienter som uppvisar amenorré under behandling med Odomzo ska fortsätta med månatliga graviditetstester så länge behandlingen pågår.

Restriktioner för förskrivning och utlämning av läkemedel till fertila kvinnor

Den första förskrivningen och utlämningen av Odomzo ska ske inom 7 dagar efter ett negativt graviditetstest. Ordinationen av Odomzo ska begränsas till 30 dagars behandling. Fortsatt behandling kräver nytt recept.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa sjukvårdspersonal och patienter att undvika att embryon och foster exponeras för Odomzo, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial (Odomzo graviditetsförebyggande program) för att betona riskerna med att använda läkemedlet.

Blodgivare

Patienterna ska instrueras att inte donera blod medan de tar Odomzo och under minst 20 månader efter behandlingens slut.

Spermadonation

Manliga patienter ska inte donera sperma medan de tar Odomzo och under minst 6 månader efter behandlingens slut.

För tidig slutning av epifyserna

För tidig slutning av epifyserna har rapporterats hos barn som exponerats för inhibitorer av Hedgehog (Hh)-signalvägen. I vissa fall fortsatte slutning efter att läkemedelsbehandlingen avbrutits (se avsnitt 4.8).

Interaktioner

Samtidig behandling med starka CYP inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin eller fenytoin) ska undvikas eftersom en risk för minskade plasmakoncentrationer och minskad effekt av sonidegib inte kan uteslutas (se även avsnitt 4.5).

Kutan skivepitelcancer (cuSCC)

Patienter med avancerad basalcelscancer har en ökad risk att utveckla kutan skivepitelcancer. Fall av kutan skivepitelcancer har rapporterats hos patienter med avancerad basalcelscancer som behandlats med Odomzo. Man har inte fastställt om kutan skivepitelcancer har något samband med Odomzobehandlingen.

Alla patienter ska därför kontrolleras regelbundet medan de tar Odomzo. Kutan skivepitelcancer ska behandlas enligt gängse rutiner.

Ytterligare försiktighetsmått

Patienterna skall instrueras att aldrig ge detta läkemedel till en annan person. Kapslar som förblir oanvända i slutet av behandlingen ska omedelbart kasseras av patienten enligt gällande anvisningar (t.ex. genom att returnera kapslarna till apoteket eller läkare).

Hjälpämnen

Odomzo-kapslarna innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Sonidegib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 kan kraftigt öka eller minska sonidegibkoncentrationen.

Substanser som kan öka plasmakoncentrationen av sonidegib

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av en singeldos 800 mg sonidegib och ketokonazol (200 mg två gånger dagligen i 14 dagar), en stark CYP3A-hämmare, i ökning av AUC och C_{max} med 2,25 respektive 1,49 gånger jämfört med sonidegib ensamt. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare/-inducerare under längre tid (dvs. i mer än 14 dagar) leder till större förändring av sonidegib-exponeringen, vilket visats vid simuleringar. Om samtidig användning av en stark CYP3A-hämmare krävs, ska sonidegibdosen sänkas till 200 mg varannan dag. Starka CYP3A-hämmare innefattar, men är inte begränsat till, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol och nefazodon, ska undvikas. Patienterna ska övervakas noga avseende biverkningar om någon av dessa substanser används tillsammans med sonidegib.

Substanser som kan minska plasmakoncentrationen av sonidegib

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av en singeldos 800 mg sonidegib och rifampicin (600 mg dagligen i 14 dagar), en stark CYP3A-inducerare, i minskningar av AUC och C_{max} med 72 % respektive 54 % jämfört med när enbart sonidegib administrerades. Samtidig administrering av sonidegib och starka CYP3A-inducerare minskar plasmakoncentrationen av sonidegib. Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare, t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), ska undvikas. Om en stark CYP3A4-inducerare måste användas samtidigt med sonidegib, ska en ökning av den dagliga dosen sonidegib till 400-800 mg övervägas. Denna dos sonidegib förväntas återställa AUC till det intervall som ses utan inducerare, baserat på farmakokinetiska data när samtidig behandling med induceraren inte är längre än 14 dagar. Längre samtidig behandling med inducerare rekommenderas inte eftersom exponeringen av sonidegib kommer att minska och detta kan äventyra effektiviteten. När den starka induceraren sätts ut ska patienten återgå till den dos sonidegib som användes innan den starka induceraren sattes in.

Resultat från en klinisk prövning visade en förändring i exponering av sonidegib (32 % och 38 % minskning i AUC och C_{max}) efter samtidig administrering av en singeldos Odomzo 200 mg med esomeprazol (en protonpumpshämmare) 40 mg dagligen under 6 dagar hos friska frivilliga. Denna interaktion förväntas inte vara kliniskt signifikant.

Effekter av sonidegib på andra läkemedel

Sonidegib är en kompetitiv hämmare av CYP2B6 och CYP2C9 *in vitro*. Resultat från en läkemedelsinteraktionsstudie hos patienter med cancer visar dock att den systemiska exponeringen av bupropion (ett CYP2B6 substrat) och warfarin (ett CYP2C9 substrat) inte förändras vid samtidig administrering med sonidegib. Sonidegib hämmar även bröstcancerresistensprotein (BCRP) ($IC_{50} \sim 1,5 \mu M$).

Patienter som samtidigt använder substrat till BCRP-transportörer ska övervakas noga avseende läkemedelsbiverkningar. Substanser som är BCRP-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t ex metotrexat, mitoxantron, irinotekan, topotekan) ska undvikas.

Substanser som kan öka antalet muskelrelaterade händelser

På grund av överlappande toxicitet kan patienter som tar Odomzo samtidigt med läkemedel som är kända för att öka risken för muskelrelaterad toxicitet löpa ökad risk att utveckla muskelrelaterade biverkningar. Patienterna ska övervakas noga och dosjustering övervägas i händelse av muskelsymtom.

I den pivotala fas II-prövningen tog 12 (15,2 %) patienter som behandlades med Odomzo 200 mg samtidigt HMG-CoA-reduktashämmare (9 tog pravastatin, 3 tog HMG-CoA-reduktashämmare av icke-pravastintyp, såsom rosuvastatin och simvastatin). Av dessa patienter fick 7 (58,3 %) muskelsymtom upp till grad 1, medan 43 (64,1 %) av patienterna som inte tog HMG-CoA-reduktashämmare fick symtom upp till grad 3. Ingen patient som tog HMG-CoA-reduktashämmare fick förhöjda CK-värden av grad 3 eller 4, till skillnad från 6 (9,0 %) av patienterna som inte tog HMG-CoA-reduktashämmare.

Interaktion med födoämnen

Biotillgängligheten för sonidegib ökar i närvaro av föda (se avsnitt 5.2). Odomzo måste tas minst två timmar efter måltid och minst en timme före måltid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

På grund av risken för embryofetal död eller svåra missbildningar orsakade av sonidegib, får kvinnor som tar Odomzo inte vara gravida eller bli gravida under behandlingen och under 20 månader efter behandlingens slut (se avsnitt 4.4).

Odomzo är kontraindicerat för fertila som inte följer Odomzo graviditetsförebyggande program (se avsnitt 4.3).

Vid graviditet eller utebliven menstruation

Om patienten blir gravid, får en utebliven menstruation, eller av någon anledning misstänker att hon kan vara gravid, måste hon meddela behandlande läkare omedelbart.

Bestående utebliven menstruation under behandling med Odomzo ska antas tyda på graviditet tills medicinsk utvärdering och bekräftelse.

Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste kunna följa bestämmelserna om effektiva preventivmetoder. Två av de rekommenderade preventivmetoderna måste användas, varav den ena ska vara en mycket effektiv metod och den andra en barriärmetod, under behandlingen med Odomzo och i 20 månader efter den sista dosen. Fertila kvinnor med oregelbunden eller ingen menstruation måste följa alla rekommendationer om effektiva preventivmedel.

Män

Det är okänt om sonidegib överförs till sperma. Manliga patienter ska inte göra en kvinna gravid eller donera sperma medan de tar Odomzo och under minst 6 månader efter behandlingens slut. För att undvika potentiell fosterexponering under graviditeten, måste manliga patienter, även om de genomgått vasektomi, alltid använda kondom (med spermacid, om tillgängligt) vid sexuellt umgänge med en kvinnlig partner under behandling med Odomzo och i 6 månader efter den sista dosen.

Rekommenderade former av mycket effektiva metoder är

- Tubarsterilisering
- Vasektomi
- Intrauterint preventivmedel (spiral)

Rekommenderade barriärmetoder är

- Kondom (om möjligt med spermiedödande medel)
- Pessar (om möjligt med spermiedödande medel)

Graviditet

Det finns inga data från användningen av sonidegib i gravida kvinnor. Djurstudier har visat teratogenicitet och fetotoxicitet (se avsnitt 5.3). Odomzo är kontraindicerat under graviditet.

Amning

Det är okänt om sonidegib utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar av sonidegib såsom allvarliga utvecklingsdefekter hos nyfödda/spädbarn som ammas, får kvinnan inte amma medan hon tar Odomzo och i 20 månader efter behandlingens slut (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Data från studier på råttor och hundar indikerar att fertiliteten hos män och kvinnor kan bli irreversibelt nedsatt vid behandling med Odomzo (se avsnitt 5.3). I tillägg har amenorré observerats hos fertila kvinnor i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Samtal om fertilitetsbevarande metoder bör genomföras med fertila kvinnor innan behandlingen med Odomzo inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Odomzo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den pivotala fas II-studien undersöktes säkerheten av Odomzo hos totalt 229 vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserande basalellscancer. Patienterna behandlades med Odomzo 200 mg dagligen (n=79) eller med Odomzo 800 mg dagligen (n=150). Behandlingsdurationen var i median 11,0 månader för patienter som behandlades med Odomzo med den rekommenderade dosen 200 mg (från 1,3 till 41,3 månader). Ett dödsfall inträffade under behandling eller inom 30 dagar efter den sista dosen, i gruppen patienter med metastaserande BCC eller med lokalt avancerad BCC, som tog Odomzo 200 mg.

De vanligaste biverkningarna av Odomzo 200 mg, som inträffade hos ≥ 10 % av patienterna, var muskelpasmer, alopeci, dysgeusi, trötthet, illamående, muskuloskeletala smärtor, diarré, viktnedgång, minskad aptit, myalgi, buksmärtor, huvudvärk, smärtor, kräkningar och klåda.

De vanligaste biverkningarna av grad 3/4, som inträffade hos ≥ 2 % av patienterna som behandlades med Odomzo 200 mg, var trötthet, viktnedgång och muskelpasmer.

Bland de läkemedelsbiverkningar som rapporterades (tabell 2), var frekvensen högre hos patienter som tog Odomzo 800 mg än hos patienter som tog Odomzo 200 mg, med undantag för muskuloskeletala smärtor, diarré, buksmärtor, huvudvärk och klåda. Detsamma gällde också för biverkningar av grad 3/4, undantaget trötthet.

Sammanfattande lista över biverkningar

Läkemedelsbiverkningar vid den rekommenderade dosen i den pivotala kliniska fas II-studien (tabell 2)

redovisas indelade efter organsystem i enlighet med MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), version 18. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för varje biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Läkemedelsbiverkningar observerade i den pivotala fas II-studien

Primärt organsystem Rekommenderad term	Frekvens, alla grader 200 mg
Metabolism och nutrition	
Nedsatt aptit	Mycket vanliga
Dehydrering	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Dysgeusi	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	
Illamående	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga
Buksmärtor	Mycket vanliga
Kräkningar	Mycket vanliga
Dyspepsi	Vanliga
Förstoppning	Vanliga
Gastro-esophageal refluxsjukdom	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Alopeci	Mycket vanliga
Klåda	Mycket vanliga
Utslag	Vanliga
Onormal hårväxt	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskelspasmer	Mycket vanliga
Muskuloskeletala smärtor	Mycket vanliga
Myalgi	Mycket vanliga
Myopati [muskeltrötthet och muskelsvaghet]	Vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Amenorré*	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Trötthet	Mycket vanliga
Smärtor	Mycket vanliga
Undersökningar	
Viktninskning	Mycket vanliga
* Av de 79 patienter som fick Odomzo 200 mg var 5 kvinnor i fertil ålder. Bland dessa kvinnor observerades amenorré hos 1 patient (20%).	

Kliniskt relevanta avvikande laboratorievärden

Förhöjt lipas och förhöjt kreatinfosfokinas var de vanligast rapporterade onormala laboratorievärden av grad 3/4 med en incidens på $\geq 5\%$ hos patienter som behandlades med Odomzo 200 mg (tabell 3).

Tabell 3 Avvikande laboratorievärden*

Laboratoritest	Frekvens, alla grader 200 mg
Hematologiska parametrar	
Lågt hemoglobinvärde	Mycket vanliga
Lågt lymfocytantal	Mycket vanliga
Biokemiska parametrar	
Förhöjt serumkreatinin	Mycket vanliga
Förhöjt serumkreatinfosfokinas(CK)	Mycket vanliga
Förhöjt blodglukos	Mycket vanliga
Förhöjt lipas	Mycket vanliga
Förhöjt alaninaminotransferase (ALAT)	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Mycket vanliga
Förhöjt amylas	Mycket vanliga
*Baserat på sämsta laboratorievärde efter behandling oavsett baslinjevärde, klassificerat enligt CTCAE version 4.03	

Beskrivning av valda biverkningarMuskelrelaterade händelser och förhöjt kreatinfosfokinas

Muskeltotoxicitet är den biverkning med störst klinisk relevans som rapporterats hos patienter som behandlades med sonidegib, och anses som en klasseffekt av Hedgehog (Hh)-signalvägshämmare. I den pivotala fas II-studien var muskelspasmer den vanligaste ”muskelrelaterade” biverkningen, och rapporterades hos färre patienter i Odomzo 200 mg-gruppen (54 %) än i Odomzo 800 mg-gruppen (69 %).

CK-förhöjning i serum av grad 3/4 rapporterades hos 8 % av patienterna som tog Odomzo 200 mg. Majoriteten av de patienter som hade CK-förhöjningar av grad 2 eller däröver fick muskelsymtom före CK-förhöjningarna. Hos dessa patienter debuterade de förhöjda CK-värdena av grad 2 eller däröver inom i median 12,9 veckor (mellan 2 och 39 veckor) efter insatt Odomzo-behandling och gick tillbaka (till normalvärde eller grad 1) inom i median 12 dagar (95 % CI 8–14 dagar).

En patient som fick Odomzo 200 mg fick muskelsymtom och CK-förhöjning över 10 x ULN och måste behandlas med intravenös vätsketillförsel, jämfört med 6 patienter som fick Odomzo 800 mg.

I den pivotala fas II-studien kunde inga fall av rabdomyolys bekräftas (definierat som CK-värden >10 gånger värdet före behandling eller baslinjevärdet eller >10 x ULN om inget baslinjevärde rapporterats, plus en 1,5-faldig ökning av serumkreatinin jämfört med värdet före behandling eller baslinjevärdet). Ett rapporterat fall hos en patient som behandlades med Odomzo 800 mg kunde bekräftas i en icke-pivotal studie.

Amenorré

I den pivotala fas II-studien fick 2 (14,3 %) av 14 kvinnor som antingen var fertila eller i fertil ålder men steriliserade genom tubarligering amenorré under behandlingen med Odomzo 200 mg eller 800 mg en gång dagligen.

Pediatrisk population

Utvärderingen av säkerheten hos den pediatrika befolkningen baseras på data från 16 vuxna och 60 barn i studie CLDE225X2104 och 16 vuxna och 2 barn i studie CLDE225C2301. Medianvärdet för exponeringen för sonidegib var 97 dagar (intervall mellan 34 och 511 dagar) för vuxna patienter och 55 dagar (intervall mellan 2 och 289 dagar) för barn i studie X2104. Medianvärdet för exponeringen för sonidegib var 2,8 månader (intervall mellan 0,4 och 33,2 månader) för vuxna patienter och 3,5 månader (intervall mellan 1,3 och 5,7 dagar) för barn i studie C2301.

Toxikologin hos sonidegib som observerats i studierna C2301 och X2104 hos vuxna var i linje med den redan kända behandlingsrelaterade toxiciteten som rapporterats hos vuxna patienter med basalcellkarcinom. Den sonidegibrelaterade toxiciteten som rapporterats hos barn jämfördes med de resultat som rapporterades hos vuxna, med undantag av minskad förekomst av muskeltotoxicitet (t.ex. CK-förhöjningar observerades hos

16,7 % av barnen jämfört med 50 % av de vuxna i studie X2104) och observationen av den postnatale utvecklingseffekten, särskilt vid långvarig exponering (rapporterade som fall av epifysplatta vid falangestörning, knä-subkondralkondensation av tillväxtplattans område, fysisk distal femurförstöring, kondropati och flisad tand).

För tidig slutning av epifyserna

Tre fall av störning av epifysens tillväxtplatta (ett fall med broskskada, ett fall av epifysstörning och ett fall av epifysfraktur) rapporterades hos barn som behandlades med sonidegib i kliniska studier, men orsakssamband med sonidegib kan inte fastställas slutgiltigt. För tidig slutning av epifyserna har rapporterats hos pediatrika patienter som exponerats för inhibitorer av Hedgehog (Hh)-signalvägen. Odomzo ska inte användas till pediatrika patienter eftersom säkerheten och effektiviteten inte har fastställts för denna population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I doseskaleringstudier gavs Odomzo i doser upp till 3 000 mg peroralt en gång dagligen. Patienterna ska övervakas noga avseende biverkningar och lämpliga understödjande åtgärder sättas in vid fall av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XJ02

Verkningsmekanism

Sonidegib är en oralt biotillgänglig hämmare av Hh-signalöverföringsvägen. Sonidegib binder till Smoothed- (Smo-), en G proteinkopplad receptorlik molekyel som positivt reglerar Hh-vägen och slutligen aktiverar och frisläpper gliomassocierade onkogen transkriptionsfaktorer vilka inducerar transkriptionen av Hh målgener involverade i proliferation, differentiering och överlevnad. Abnormal Hh signalering har kopplats till patogenesen för flera olika cancertyper, bland annat BCC. Bindning av sonidegib till Smo hämmar Hh signalering och blockerar därmed signaltransduktion.

Farmakodynamisk effekt

Analys av plasmakoncentrationen av sonidegib kontra QTc visade att den övre gränsen för det ensidiga 95-procentiga konfidensintervallet för QTc-ökning låg under 5 msek vid steady state- C_{max} för dosen 800 mg dagligen, vilket innebär en 2,3 gånger högre plasmaexponering än vid den rekommenderade dosen 200 mg. Den terapeutiska dosen av Odomzo förväntas därför inte orsaka någon kliniskt signifikant QTc-förlängning. Sonidegibkoncentrationer i plasma överstigande de som erhålls med terapeutiska doser hade inte heller något samband med livshotande arytmier eller torsade de pointes.

Tumörresponsen var oberoende av Odomzo-dos och plasmakoncentration i dosintervallet 200 mg–800 mg.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad dubbelblind fas II-studie med två doseringsnivåer av Odomzo (200 mg respektive 800 mg en gång dagligen) utfördes på 230 patienter med antingen lokalt avancerad basalcellscancer (laBCC) (n=194) eller metastaserande basalcellscancer (mBCC) (n=36). Av dessa 230 patienter hade 16 fått diagnosen Gorlins

syndrom (15 med lokalt avancerad och en med metastaserad basalcelscancer). Vuxna patienter (≥ 18 år) med laBCC eller mBCC för vilka strålbehandling, operation eller annan lokal behandling inte var lämplig, randomiserades till att få Odomzo 200 mg eller 800 mg dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Studiens primära effektmått var objektiv responsfrekvens enligt mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) för patienter med laBCC och enligt RECIST 1.1 för patienter med mBCC, bedömt genom central granskning. Sekundära effektmått var responsduration, tid till tumörrespons samt progressionsfri överlevnad enligt mRECIST för patienter med laBCC och enligt RECIST 1.1 för patienter med mBCC, bedömt genom central granskning.

För patienter med laBCC var den totala responsen, bedömd av en oberoende granskningskommitté (IRC), en sammantagen bedömning av centralt granskade MR-bilder, digitala kliniska foton och histopatologi i enlighet med mRECIST. För LaBCC, togs multipla stansbiopsier från den lokalt avancerade basalcelscanceren varje gång en responsbedömning försvårades av ulceration, cysta och/eller ärrbildning/fibros. Tumörresponsen på MR-bilder bedömdes enligt RECIST 1.1. Responsen på digitala kliniska fotografier bedömdes enligt Världshälsoorganisationens kriterier (partiell respons (PR): ≥ 50 % minskning av summan av produkten av vinkelräta diametrar (SPD) för en lesion; komplett respons (CR): inga synliga lesioner; progressiv sjukdom: ≥ 25 % ökning av SPD för lesionerna). För ett sammantaget komplett svar, behövde alla modaliteter som använts för utvärdering visa frånvaro av tumör.

Av de 230 patienterna som randomiserades fick 79 patienter Odomzo 200 mg. Av dessa 79 patienter var 66 (83,5 %) laBCC-patienter (37 [46,8 %] med aggressiv histologi och 29 [36,7 %] med icke-aggressiv histologi) och 13 (16,5 %) var mBCC-patienter. Medianåldern för samtliga patienter som fick Odomzo 200 mg var 67 år (59,5 % var > 65 år), 60,8 % var män och 89,8 % var kaukasier.

Majoriteten av patienterna (laBCC 74 %, mBCC 92 %) hade tidigare behandlats med operation (laBCC 73 %, mBCC 85 %), radioterapi (laBCC 18 %, mBCC 54 %) och cancerläkemedel (laBCC 23 %, mBCC 23 %).

De viktigaste effektresultaten enligt central granskning respektive enligt bedömning av lokal prövare redovisas i tabell 4.

Tabell 4 Effekt enligt central granskning respektive enligt bedömning av lokal prövare i FAS^a

	Odomzo 200 mg	
	Central granskning laBCC N=66	Lokal prövare laBCC N=66
Objektiv svarsfrekvens, n (%)	37 (56,1)	47 (71,2)
95% CI	(43,3, 68,3)	(58,7, 81,7)
Bästa totala respons, n (%)		
Komplett respons	3 (4,5) ^b	6 (9,1)
Partiell respons	34 (51,5)	41 (62,1)
Stabil sjukdom	23 (34,8)	13 (19,7)
Sjukdomsprogression	1 (1,5)	1 (1,5)
Okänt	5 (7,6)	5 (7,6)
Tid till tumörrespons (månader)		
Median	4,0	2,5
95% CI	(3,8, 5,6)	(1,9, 3,7)
Responsduration		
Antal reaktioner*	11	22
Antal censurerade	26	25
Median (månader)	26,1	15,7
95% CI	(NE)	(12,0, 20,2)
Sannolikhet för noll reaktioner (%), (95% CI)		
6 months	86,4 (67,7, 94,7)	89,8 (74,8, 96,1)
9 months	74,9 (54,4, 87,2)	80,7 (63,5, 90,4)
12 months	64,9 (42,3, 80,4)	71,4 (53,1, 83,6)

Progressionsfri överlevnad		
Antal reaktioner*	16	28
Antal censurerade	50	38
Median (månader)	22,1	19,4
95% CI	(NE)	(16,6, 23,6)
Sannolikhet för progressionsfri överlevnad (%), (95% CI)		
6 månader	94,8 (84,6, 98,3)	94,7 (84,5, 98,3)
12 månader	82,0 (66,7, 90,7)	75,5 (60,7, 85,4)

^a Fullständigt analysset inkluderade samtliga randomiserade patienter (intent-to-treat-population)

^b Användning av enbart negativ histologi för att definiera CR hos patienter som hade minst ett PR från annan modalitet (MRI eller foto) resulterade i en andel CR om 21,2%.

*Med "reaktioner" avses sjukdomsprogression eller död oavsett orsak.

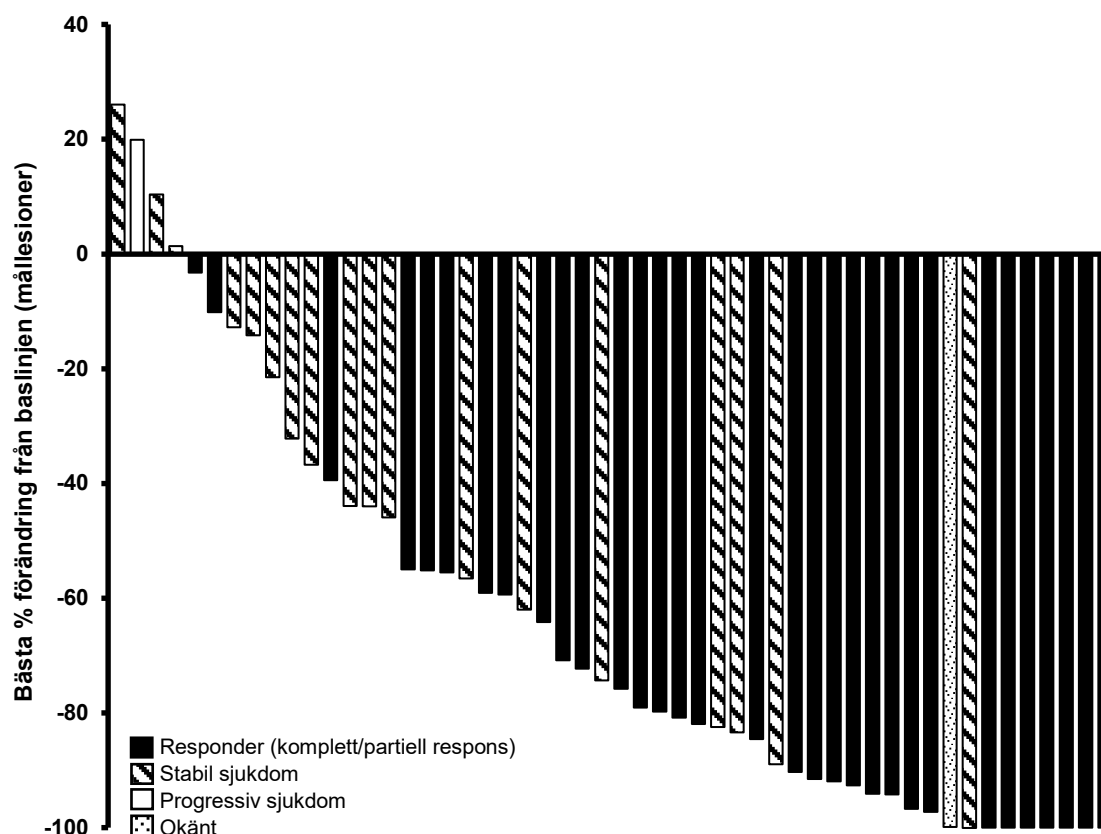
FAS: Fullständigt analysset

CI: Konfidensintervall

NE: Kan ej beräknas

Figur 1 visar den bästa förändringen av mållesionens storlek för varje patient med laBCC vid dosen 200 mg, enligt central granskning.

Figur 1 Bästa förändring av mållesionen från baslinjen hos laBCC-patienter enligt central granskning, i FAS



Patientrapporterade resultat utvärderades som ett undersökande effektmått med användning av European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) och den därtill hörande specifika modulen för cancer i huvud och hals (H&N35).

Hos de flesta patienterna kvarstod sjukdomsrelaterade symtom, funktionsförmåga och hälsostatus på samma nivå och/eller förbättrades. Tid till försämring för de förspecifierade PRO-skallorna (motsvarande >10 poängs försämring utan efterföljande förbättring) motsvarade i stora drag beräknad PFS.

I den pivotala studien avbröt 29,1% av patienterna studien på grund av biverkningar, vilka mestadels var milda eller måttliga (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Odomzo för alla grupper av den pediatrika populationen för basalcancers cancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Effekten och säkerheten för sonidegib har studerats i två kliniska studier på sammanlagt 62 barn. Studie CLDE225X2104 var en fas I/II-studie av sonidegib på barn med återkommande eller refraktär medulloblastom eller andra tumörer som potentiellt är beroende av Hedgehog (Hh)-signalvägshämmare och vuxna patienter med återkommande eller refraktärt medulloblastom. Studie CLDE225C2301 var en fas II, multi-center, öppen, enkelarmstudie av effekten och säkerheten hos oral sonidegib på patienter med Hh-aktiverad återfalls medulloblastom. Resultaten visar avsaknad av signifikant effekt trots anrikningsstrategin med inriktning på Hh-aktiverat medulloblastom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av en singeldos Odomzo (100 mg till 3 000 mg) utan föda till patienter med cancer var mediantiden till maximal koncentration (T_{max}) 2 till 4 timmar. Sonidegib uppvisade dosproportionerliga ökning av AUC och C_{max} inom dosintervallet 100 mg till 400 mg, men mindre än dosproportionerliga ökning över 400 mg. Man såg inga belägg för förändrad clearance vid upprepad dosering baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen. Beräknad ackumulering vid steady state var en 19-faldig ökning oavsett dos. Steady state uppnåddes omkring 4 månader efter behandlingsstarten med sonidegib. Genomsnittligt C_{min} vid steady state för 200 mg var 830 ng/ml (mellan 200 och 2 400 ng/ml) hos cancerpatienter. Jämfört med vid fasta ökade C_{max} och AUC för Odomzo 800 mg med 7,8 respektive 7,4 gånger när dosen gavs tillsammans med en fettrik måltid. Jämfört med vid fasta ökade C_{max} och AUC för Odomzo 200 mg med 2,8 respektive 3,5 gånger när dosen gavs tillsammans med en lätt måltid. Jämfört med vid fasta ökade C_{max} och AUC för Odomzo 200 mg med 1,8 respektive 1,6 gånger när en måttlig måltid intogs 2 timmar före administrering. En måttlig måltid intagen 1 timme efter administrering av Odomzo 200 mg gav liknande exponering jämfört med vid fasta.

Distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 351 patienter som fick perorala doser av Odomzo inom dosintervallet 100 mg till 3 000 mg, var synbar distributionsvolym vid steady state (V_{ss}/F) 9 170 liter. Steady state-nivån för sonidegib i huden var 6 gånger högre än i plasma.

Sonidegib visade stark bindning till humana plasmaproteiner (humant serumalbumin och surt alfa-1-glykoprotein) *in vitro* (>97 %) och bindningen var inte koncentrationsberoende i intervallet 1 ng/ml till 2 500 ng/ml.

Enligt *in vitro*-data är sonidegib inte substrat för P-gp, BCRP eller multiresistensprotein 2 (MRP2). Sonidegib hämmade inte apikala effluxtransportörer, P-gp eller MRP2, de hepatiska transportproteinerna OATP1B1 eller OATP1B3, de renala organiska anjontransportörerna OAT1 och OAT3, eller de organiska katjontransportörerna OCT1 och OCT2 i kliniskt relevanta koncentrationer.

Metabolism

Sonidegib metaboliseras främst av CYP3A4. Oförändrat sonidegib utgjorde 36 % av den cirkulerande radioaktiviteten. Störst mängd cirkulerande metabolit (45 % av exponeringen för moderssubstanten) i plasma utgörs av hydrolysisprodukten av sonidegib, som är farmakologiskt inaktiv. Samtliga metaboliter bedömdes vara mellan 4 och 90 gånger svagare än sonidegib.

Eliminering

Sonidegib och dess metaboliter elimineras främst via levern. 93,4 % av den administrerade dosen återfinns i feces och 1,95 % i urinen. Oförändrat sonidegib i feces motsvarade 88,7 % av den administrerade dosen och nådde inte detekterbara mängder i urin. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för eliminering av sonidegib, beräknad i en populationsfarmakokinetisk modell, var cirka 28 dagar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för sonidegib undersöktes hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, n=8), måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, n=8) eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C; n=9) samt hos 8 friska försökspersoner med normal leverfunktion. $C_{\max}$ för sonidegib efter en peroral singeldos om 800 mg var 20 %, 21 % respektive 60 % lägre vid lätt, måttligt och svårt nedsatt leverfunktion, jämfört med vid normal leverfunktion. AUC_{inf} för sonidegib var 40 %, 22 % respektive 8 % lägre. AUC_{last} var 35 % lägre vid lätt nedsatt leverfunktion, 14 % högre vid måttligt nedsatt leverfunktion och 23 % lägre vid svårt nedsatt leverfunktion. Dosjustering behövs ej för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på den systemiska exponeringen för sonidegib har inte studerats. Eftersom sonidegib inte utsöndras via njurarna förväntas ingen förändring av systemisk exponering hos patienter med njurfunktionsnedsättning. I en populationsfarmakokinetisk analys fann man inte att njurfunktionen (kreatininclearance >27 ml/min) hade någon synbar inverkan på clearance (CL/F) av sonidegib, vilket tyder på att dosjustering inte behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Ålder, vikt och kön

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att det inte finns några kliniskt relevanta effekter av ålder (testat intervall 20–93 år, medel 61 år), kroppsvikt (testat intervall 42–181 kg, medel 77 kg), kön eller kreatininclearance (testat intervall 27,3–290 ml/min, medel 92,9 ml/min) på systemisk exponering för sonidegib.

Etnicitet

$C_{\max}$ och AUC_{inf} för sonidegib hos friska japanska försökspersoner var 1,56 respektive 1,68 gånger högre än hos västerländska friska försökspersoner vid en singeldos om 200 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sonidegib har utvärderats i råtta och hund.

Allmän toxikologi

De flesta biverkningarna av sonidegib kan hänföras till läkemedlets farmakologiska verkan på fosterutvecklingen och effekterna var jämförbara på råtta och hos hund. I de flesta fall uppträdde dessa biverkningar nära den exponering som är avsedd för människa. Effekterna som observerats vid kliniskt relevant exponering inkluderade slutning av tillväxtplattor i skelettet, effekter på växande tänder, på fortplantningsorganen hos han- och hondjur, atrofi av hårfolliklar följt av alopeci, gastrointestinal toxicitet med viktnedgång och påverkan på lymfkörtlar. Vid exponeringar som låg väl över den kliniska var ett annat målorgan njurarna.

Karcinogenes och mutagenes

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med sonidegib, men sonidegib var inte gentoxiskt i studier som utfördes *in vitro* och *in vivo*.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Sonidegib visade sig vara fetotoxiskt hos kanin genom abortering och/eller fullständig resorption av foster, samt teratogent vilket resulterade i svåra missbildningar vid mycket låg exponering. De teratogena effekterna var missbildningar i ryggkotor, distala lemmar och tår, svåra kraniofaciala missbildningar samt andra svåra mittlinjedefekter. Fetotoxicitet hos kanin sågs även vid mycket låga exponeringar hos moderdjuret. Man fann nedsatt fertilitet vid låg exponering hos honråttor. Hanråttor som behandlades med sonidegib visade ingen påverkad fertilitet vid exponeringar som var ungefär det dubbla jämfört med klinisk exponering för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Krospovidon Typ A
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Poloxamer 188
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurylsulfat

Kapselskal

Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid(E171)

Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Shellack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 x 1 hård kapsel i PCTFE/PVC/Alu-perforerat endosblister.

Varje förpackning innehåller antingen 10 eller 30 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 augusti 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 20 maj 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodic safety update reports, PSUR (periodiska säkerhetsrapporter)**

Kraven för inlämnande av PSUR för detta läkemedel anges i förteckningen över unionens referensdatum (EURD-lista) enligt artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella senare uppdateringar som publiceras på den europeiska läkemedelswebbportalen.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Risk management plan, RMP (riskhanteringsplan)**

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering i varje medlemsstat ska innehavaren av marknadsföringstillståndet komma överens med den nationella myndigheten om:

- Den nationella delen av DHPC (Brev till hälso- och sjukvården)
- Metod för insamling av information om användning av Odomzo och följsamhet till Odomzo graviditetsfarmakovigilansprogrammet och dess effektivitet
- Formatet och innehållet av materialet för sjukvårdspersonal och materialet för patienter

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska distribuera ett brev till hälso- och sjukvården vid lansering av produkten som ska innehålla följande:

- En kärntext enligt överenskommelse med CHMP

- Nationella specifika krav enligt överenskommelse med den nationella myndigheten avseende:
 - Distribution av produkten
 - Åtgärder för att säkerställa att alla lämpliga åtgärder har utförts innan Odomzo förskrivs och dispenseras

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska kontinuerligt säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva Odomzo förses med följande:

- Produktinformation
- Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal
- Påminnelsekort för sjukvårdspersonal
- Utbildningsmaterial för patienter
- Påminnelsekort för patienter

Utbildningsmaterialet för Odomzo för sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelelement:

- Kort bakgrund om Odomzo, dess godkända indikation och dosering
- Ett krav att informera patienterna om de teratogena riskerna med Odomzo och behovet av att undvika fosterexponering
- Beskrivning av det graviditetsförebyggande programmet och kategorisering av patienter baserat på kön och fertilitet
- Information om rekommenderade preventivmetoder för både för kvinnor och män
- Sjukvårdspersonalens skyldigheter vid förskrivning av Odomzo
- Säkerhetsråd till kvinnor i fertil ålder
- Säkerhetsråd till män
- Krav om en graviditet inträffar
- Informera patienter att de inte ska donera blod under behandling med Odomzo och under minst 20 månader efter deras sista dos
- Checklista för sjukvårdspersonal för att säkerställa att patienterna får lämplig rådgivning
- Behovet av att säkerställa att alla patienter fyller i och signerar Odomzo formulär för verifiering av rådgivning som kommer att finnas i sjukvårdspersonalens utbildningsmaterial
- Biverkningsrapportering

Utbildningsmaterialet för Odomzo för patienten ska innehålla följande nyckelelement:

- Information till patienter om de teratogena riskerna förknippade med Odomzo och behovet av att undvika fosterexponering.
- Behovet av lämplig preventivmetod och definition av lämplig preventivmetod.
- Nationella eller andra tillämpliga specifika arrangemang för att ett recept på Odomzo ska bli dispenserat.
- Inte ge Odomzo till någon annan person samt information om hur oanvänd läkemedelsprodukt ska kasseras och behovet av att förvara Odomzo kapslar utom syn- och räckhåll för barn.
- Att patienten inte ska donera blod under behandling och under minst 20 månader efter deras sista dos.
- Att patienten inte ska amma under behandlingen och under 20 månader efter deras sista dos
- Att patienten ska berätta om eventuella biverkningar för sjukvårdspersonalen
- Information till fertila kvinnor
- Information till män

Påminnelsekortet för sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelelement:

- Information till fertila kvinnor
- Information till män
- Behovet av att informera patienter om att omedelbart rapportera till den behandlande sjukvårdspersonalen om graviditet misstänks hos en kvinnlig patient eller hos en kvinnlig partner till en manlig patient
- Påminn patienterna att återlämna överblivna kapslar efter behandlingen avslutats (destruktionen beror på lokala krav)
- Påminn patienterna att inte donera blod under behandling och under minst 20 månader efter sista dosen

Påminnelsekortet för patienten ska innehålla följande nyckelelement:

- Information för patienter om de teratogena riskerna förknippade med Odomzo och behovet att undvika fostrexponering
- Att inte donera blod under behandlingen och under minst 20 månader efter sista dosen
- Information till fertila kvinnor
- Information till män
- Att återlämna oanvända kapslar efter behandlingen avslutats (destruktionen beror på lokala krav)
- Telefonnummer till kontaktperson vid nödsituation

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Odomzo 200 mg hårda kapslar
sonidegib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 200 mg sonidegib (som fosfat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar

10 x 1 hård kapsel

30 x 1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.
Kapslarna får ej krossas, öppnas eller tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Risk för allvarliga missbildningar.
Ska ej användas under graviditet eller amning.
Du måste följa Odomzo graviditetsförebyggande program.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Alla oanvända medicinska produkter måste kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1030/001	10 hårda kapslar
EU/1/15/1030/002	30 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Odomzo 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

2D streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen ingår

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Odomzo 200 mg kapslar
sonidegib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Odomzo 200 mg hårda kapslar sonidegib

Odomzo kan orsaka svåra fosterskador. Det kan leda till att ett barn dör före förlossningen eller strax därefter. Det är viktigt att du inte blir gravid medan du tar detta läkemedel. Du måste följa anvisningarna för preventivmedel i denna bipacksedel.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem även om de uppvisar sjukdomstecken som likar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Odomzo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Odomzo
3. Hur du tar Odomzo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Odomzo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Odomzo är och vad det används för

Vad Odomzo är

Odomzo innehåller den aktiva substansen sonidegib. Det är ett läkemedel mot cancer.

Vad Odomzo används för

Odomzo används för att behandla vuxna med en typ av hudcancer som kallas basalcellscancer. Det används när canceren har spridit sig lokalt och inte kan behandlas genom operation eller strålning.

Hur Odomzo verkar

Den normala tillväxten av celler kontrolleras av olika kemiska signaler. Hos patienter med basalcellscancer inträffar förändringar i de gener som styr en del av denna process som kallas "hedgehog-signaleringsvägen". Detta kopplar på signaler som gör att cancercellerna växer utom kontroll. Odomzo verkar genom att blockera denna process och förhindra att cancerceller växer och blir fler.

2. Vad du behöver veta innan du tar Odomzo

Läs de särskilda instruktioner du fått från din läkare, särskilt om Odomzos effekt på foster.

Läs noggrant och följ instruktionerna i patientbroschyren och påminnelse-kortet för patienter som du fått av din läkare.

Ta inte Odomzo

- om du är allergisk mot sonidegib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid, eller tror att du kan vara gravid. Detta beror på att Odomzo kan skada eller döda ditt ofödda barn (se avsnitt "Graviditet").
- om du ammar. Man vet inte om Odomzo kan passera över i bröstmjölk och skada barnet (se avsnitt "Amning").
- om du kan bli gravid, men inte kan eller vill följa de nödvändiga åtgärder som förebygger graviditet som listas i Odomzo graviditetsförebyggande program.

Ta inte Odomzo om något av det ovanstående gäller dig. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Odomzo om du är osäker.

Ytterligare information om ovanstående punkter finns i avsnitten "Graviditet, amning och fertilitet" och "Preventivmetoder för kvinnor och män".

Varningar och försiktighet

- Odomzo kan orsaka muskelproblem. Tala om för läkaren innan du tar Odomzo om du tidigare har haft muskelkramper eller muskelsvaghet, eller om du tar några andra läkemedel. En del läkemedel (t.ex. läkemedel mot högt kolesterolvärde) kan öka risken för muskelproblem. Tala med läkare eller apotekspersonal **omedelbart** om du får muskelsmärter eller om du får oförklarliga muskelkramper eller muskelsvaghet under behandlingen med Odomzo. Läkaren kan behöva ändra dosen eller avbryta behandlingen temporärt eller permanent.
- Du ska inte donera blod medan behandlingen med Odomzo pågår och under 20 månader efter behandlingens slut.
- Om du är man, ska du inte donera sperma vid någon tidpunkt under behandlingen eller under 6 månader efter den sista dosen.
- Läkaren kommer att undersöka din hud regelbundet efter en annan cancertyp som kallas kutan skivepitelcancer. Det är okänt om kutan skivepitelcancer kan ha ett samband med Odomzobehandlingen. Denna typ av cancer finns oftast på solskadad hud. Den sprider sig inte och den kan botas. Berätta för läkaren om du ser några hudförändringar.
- Ge aldrig detta läkemedel till någon annan. Du ska återlämna oanvända kapslar efter behandlingen avslutats. Tala med din läkare eller apotekspersonal var kapslarna ska återlämnas.

Blodprover under behandling med Odomzo

Läkaren tar blodprover innan behandlingen inleds och eventuellt också under behandlingstiden. Dessa tester görs för att kontrollera dina muskler genom att mäta mängden av enzymet kreatinfosfokinas i blodet.

Barn och ungdomar (under 18 år)

Odomzo ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Problem med växande tänder och ben har noterats för denna medicin. Odomzo kan göra så att ben slutar växa hos barn och ungdomar. Detta kan också inträffa även avslutad behandling.

Andra läkemedel och Odomzo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel. Odomzo kan påverka hur andra läkemedel verkar. En del läkemedel kan i sin tur påverka hur Odomzo verkar, eller öka sannolikheten för att du skulle få biverkningar.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som statiner och fibrinsyraderivat som används för att behandla högt kolesterol och fetter
- vitamin B3, även kallat niacin
- läkemedel såsom metotrexat, mitoxantron, irinotekan eller topotekan som används för att behandla vissa typer av cancer eller andra sjukdomar som allvarliga ledproblem (reumatoid artrit) och psoriasis
- läkemedel som telitromycin, rifampicin eller rifabutin som används för att behandla bakterieinfektioner
- läkemedel som ketokonazol (gäller ej schampo och krämer), itrakonazol, posakonazol och vorikonazol som används för att behandla svampinfektioner

- läkemedel som klorokin och hydroxiklorokin som används för att behandla parasitinfektioner liksom andra sjukdomar såsom reumatoid artit eller lupus erythematosus
- läkemedel som ritonavir, sakvinavir och zidovudin som används för att behandla AIDS eller HIV
- läkemedel som karbamazepin, fenytoin och fenobarbital som används för att behandla akuta krampanfall
- läkemedlet nefazodon, som används för behandling av depression
- läkemedlet penicillamin, som används för behandling av reumatoid artrit
- ett naturläkemedel kallat Johannesört (*Hypericum perforatum*) som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro

Om något av det ovanstående gäller dig eller om du är osäker, tala med läkaren eller apotekspersonalen innan du tar Odomzo.

Dessa läkemedel ska användas med försiktighet eller måste eventuellt undvikas helt under behandlingen med Odomzo. Om du tar något av dessa kanske läkaren måste skriva ut ett annat, alternativt läkemedel åt dig.

Under behandlingen med Odomzo ska du också tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du har ordinerats något annat läkemedel som du inte tagit tidigare.

Graviditet

Ta inte Odomzo om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn under behandlingen eller inom 20 månader efter behandlingens slut. Du måste sluta ta Odomzo och tala med din läkare omedelbart om du blir gravid eller misstänker att du kan vara gravid. Odomzo kan orsaka svåra missbildningar och det kan även leda till fosterdöd. Särskilda instruktioner (Odomzo graviditetsförebyggande program) kommer att ges till dig av din läkare med information särskilt avseende Odomzos effekt på foster

Amning

Du ska inte amma under behandlingen eller inom 20 månader efter behandlingens slut. Det är okänt om Odomzo kan passera över i bröstmjölken och skada barnet.

Fertilitet

Odomzo kan påverka fertiliteten hos män och kvinnor. Tala med din läkare om du planerar att skaffa barn i framtiden.

Preventivmetoder för kvinnor och män

Kvinnor

Innan behandlingen med Odomzo inleds, fråga din läkare om du kan bli gravid trots att du inte längre har några menstruationer (klimakteriet). Det är viktigt att du kontrollerar med läkaren om det finns någon risk att du kan bli gravid.

Om du kan bli gravid:

- du måste du måste vidta försiktighetsåtgärder så att du inte blir gravid medan du tar Odomzo,
- måste du använda två preventivmetoder: en mycket effektiv metod och en barriärmetod (se exempel nedan) medan du tar Odomzo,
- måste du fortsätta använda dessa preventivmedel i 20 månader efter att du har slutat med Odomzo eftersom spår av medicinen finns kvar i kroppen under lång tid.

Du och din läkare kommer att diskutera vilken preventivmetod som är bäst för dig.

Du måste använda en mycket effektiv metod såsom:

- spiral eller intrauterint (livmoder) inlägg
- sterilisering genom operation.

Du måste även använda en barriärmetod såsom:

- kondom (om möjligt med spermiedödande medel)
- pessar (om möjligt med spermiedödande medel).

Läkaren kommer att göra graviditetstester:

- minst 7 dagar före behandlingsstarten för att se att du inte redan är gravid
- varje månad under behandlingen.

Under behandlingen och inom 20 månader efter behandlingens slut ska du omedelbart tala om för din läkare om:

- du tror att dina preventivmedel av någon orsak inte har fungerat
- dina menstruationer upphör
- du slutar använda preventivmedel
- du måste byta preventivmedel.

Män

Medan du tar Odomzo ska du alltid använda kondom (med spermadödande medel, om tillgängligt) vid sexuell umgänge med en kvinnlig partner, även om du har genomgått vasektomi. Du måste fortsätta göra detta i 6 månader efter behandlingens slut.

Tala omedelbart om för läkaren om din partner blir gravid medan du tar Odomzo och under 6 månader efter din behandling har avslutats.

Du ska inte donera sperma under behandlingen eller inom 6 månader efter behandlingens slut.

Körförmåga och användning av maskiner

Odomzo påverkar sannolikt inte din förmåga att köra bil eller använda verktyg och maskiner. Tala med läkaren om du är osäker.

Odomzo innehåller laktos

Odomzo innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Odomzo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Så här tar du detta läkemedel

Rekommenderad dos är 200 mg (1 kapsel) per dag.

- Ät ingenting under 2 timmar före du tar Odomzo och 1 timme efteråt.
- Ta din kapsel vid ungefär samma tid varje dag. Då blir det lättare att komma ihåg när du ska ta ditt läkemedel.
- Kapseln ska sväljas hel. Den får inte öppnas, tuggas eller krossas. All kontakt med kapslarnas innehåll bör undvikas, eftersom det kan ha skadliga effekter.

Ändra inte dosen utan att tala med läkaren. Ta inte mer läkemedel än läkaren ordinerat. Om du kräks efter att du svält kapseln, ta inte några fler kapslar förrän nästa schemalagda dos.

Hur länge ska du ta Odomzo?

Fortsätt att ta Odomzo så länge läkaren som läkaren ordinerat. Tala med läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Odomzo.

Om du har tagit för stor mängd av Odomzo

Om du har tagit för mycket Odomzo, eller om någon annan av misstag har tagit ditt läkemedel, kontakta läkare eller åk till sjukhuset omedelbart. Ta med dig läkemedlet med förpackning och bipacksedel.

Om du har glömt att ta Odomzo

Om du har glömt att ta en dos av Odomzo, ta den så snart du inser det. Om mer än sex timmar har gått sedan

dosen skulle ha tagits, hoppa över den missade dosen och ta sedan nästa dos på utsatt tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Odomzo

Sluta inte ta Odomzo utan att först tala med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Odomzo kan orsaka svåra fosterskador. Du får inte bli gravid medan du tar detta läkemedel (se ”Graviditet, amning och fertilitet” och ”Preventivmetoder för kvinnor och män” i avsnitt 2 för ytterligare information).

Sluta ta Odomzo och tala omedelbart om för din läkare om du märker något av följande, då det kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- kraftigt kliande hud med röda utslag eller knottor.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkaren eller apotekspersonalen om du märker något av följande:

- Svåra muskelkramper, muskelsmärter eller muskelsvaghet. Detta kan vara tecken på en komplikation kallad rabdomyolys, som innebär att muskelvävnaden bryts ner.
- Mörkfärgad urin, mindre urinmängder eller ingen urin alls. Detta kan vara tecken på att muskelfibrerna bryts ner, något som skadar njurarna.

Övriga möjliga biverkningar

Om några av dessa biverkningar blir värre, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- muskelkramper, muskelvärk, smärter i skelett, ligament och senor
- ingen menstruation
- diarré eller halsbränna
- nedsatt aptit
- huvudvärk
- förändrad smakupplevelse eller konstig smak i munnen
- magsmärter
- sjukdomskänsla
- kräkningar
- klåda
- håravfall
- trötthet
- smärter
- viktninskning.

Vanliga kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- orolig mage eller matsmättningsbesvär
- förstoppning
- hudutslag
- onormal hårväxt
- törst, små urinmängder, viktninskning, torr och rodnad hud, irritabilitet (möjliga symtom på låg vätskenivå i kroppen, dvs. uttorkning, även kallat dehydrering).

Under behandlingen med Odomzo kan du också få en del onormala blodvärden. Dessa kan uppmärksamma din doktor om möjliga förändringar i funktionen av olika delar i din kropp, till exempel:

- hög halt av följande enzymer: kreatinfosfokinas (muskelfunktion), lipas och/eller amylas (bukspottkörtelfunktion), alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT) (leverfunktion)
- högt kreatininvärde (njurfunktion)
- hög blodsockerhalt (hyperglykemi)
- lågt hemoglobinvärde (hemoglobin behövs för att transportera syre i blodet)
- lågt antal vita blodkroppar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Odomzo ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen och blisterkartan efter Utg.Dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sonidegib (som fosfat). Varje kapsel innehåller 200 mg sonidegib.
- Övriga innehållsämnen är:
- Kapselns innehåll: krosavidon typ A, laktosmonohydrat (se sektion 2, 'Odomzo innehåller laktos'), magnesiumstearat, poloxamer (188), kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumlaurilsulfat.
 - Kapselskal: gelatin, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171).
 - Tryckfärg: svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520), shellack.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Odomzo 200 mg-kapslar är rosa och ogenomskinliga, försedda med texten "SONIDEGIB 200MG" och "NVR".

Odomzo förpackas i perforerat endosblister innehållande 10 x 1 kapslar. Det finns i förpackningar om 10 eller 30 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp

Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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-post: 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
Tel: +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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Som en del av Odomzo graviditetsförebyggande program får alla patienter:

- en patientbroschyr
- ett påminnelsekort

Läs dessa dokument för mer information.