

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter
Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter
Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 57,8 mg lactosemonohydrat.

Hver filmovertrukket tablet indeholder sunset yellow FCF (E110).

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 115,7 mg lactosemonohydrat.

Hver filmovertrukket tablet indeholder sunset yellow FCF (E110).

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 173,5 mg lactosemonohydrat.

Hver filmovertrukket tablet indeholder sunset yellow FCF (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter

Runde, bikonvekse, orange, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8 mm, der er præget med "50" på den ene side.

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter

Runde, lyseorange, filmovertrukne tabletter med en diameter på 10 mm, der er præget med "100" på den ene side.

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter

Ovale, gulorange, filmovertrukne tabletter med en bredde på 8,5 mm og en længde på 17,5 mm, der er præget med "150" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ogsiveo som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med progredierende desmoide tumorer, som kræver systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Ogsiveo skal iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 150 mg Ogsiveo to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen. Denne dosis bør ikke overstiges.

Behandlingsvarighed

Ogsiveo skal fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis, skal patienten ikke tage en ekstra dosis. Patienten skal tage den næste dosis som ordineret.

Dosisjustering ved bivirkninger

De anbefalede dosisjusteringer ved udvalgte bivirkninger er anført i tabel 1.

Ved andre svære bivirkninger eller i tilfælde af livstruende bivirkninger skal Ogsiveo seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller *baseline*. Ogsiveo bør kun genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt, og kun efter en nøje afvejning af den potentielle fordel og sandsynligheden for recidiv af bivirkningen. Ogsiveo skal seponeres permanent, hvis en svær eller livstruende bivirkning recidiverer, når behandlingen genoptages med den reducerede dosis.

Dosis skal justeres, hvis patienten oplever følgende bivirkninger (grader er angivet i henhold til *Common Terminology Criteria for Adverse Events*):

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger hos patienter i behandling med Ogsiveo

Bivirkning	Anbefalet handling
Diarré	
Diarré af grad 3, der varer ved i ≥ 3 dage til trods for maksimal medicinsk behandling	Ogsiveo skal seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.
Hudreaktioner	
Follikulitis af grad 3	Ogsiveo skal seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.
Makulopapuløst udslæt af grad 3	Ogsiveo skal seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.

Bivirkning	Anbefalet handling
Hidrosadenitis af grad 3	Ogsiveo skal seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.
Elektrolytforstyrrelser	
Hypofosfatæmi af grad 3, der varer ved i ≥ 7 dage til trods for maksimal erstatningsterapi	Ogsiveo skal seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.
Hypokaliæmi af grad 3 til trods for maksimal erstatningsterapi	Ogsiveo skal seponeres, indtil bivirkningen er bedret til grad ≤ 1 eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.
Abnorme levertal	
Alanintransaminase (ALAT) eller aspartattransaminase (ASAT) ≥ 3 til $5 \times$ ULN	Ogsiveo skal seponeres, indtil ALAT og/eller ASAT er bedret til $\leq 3 \times$ ULN eller <i>baseline</i> , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt.
ALAT eller ASAT $> 5 \times$ ULN	Ogsiveo skal seponeres permanent.
Andre bivirkninger	
Anafylaksi eller andre svære overfølsomhedsreaktioner	Ogsiveo skal seponeres permanent.

Særlige populationer

Ældre population

Der er ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter på 65 år og derover.
Der er begrænsede kliniske data fra patienter på 65 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.
Administration hos patienter med svært nedsat nyrefunktion frarådes (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen anbefaling om at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion.
Administration hos patienter med svært nedsat nyrefunktion frarådes (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Ogsiveos sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 18 år er ikke klarlagt. Ogsiveo bør ikke anvendes hos børn i alderen 0 til 2 år på grund af potentielle problemstillinger vedrørende sikkerhed i relation til strukturel og funktionel vækst. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Ogsiveo er til oral anvendelse.

Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad. Tabletterne må ikke deles, tygges eller knuses, da der for nuværende ikke foreligger data, der understøtter andre administrationsmetoder.

Patienterne skal undgå indtagelse af grapefrugt og grapefrugtsaft under behandlingen med Ogsiveo (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

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

- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Kvinder i den fertile alder, som ikke anvender højeffektiv kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diarré

Der er rapporteret om diarré hos patienter, der fik nirogacestat (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever diarré under behandlingen med nirogacestat, skal monitoreres og behandles med lægemidler mod diarré. Ved diarré af grad 3, der varer ved i ≥ 3 dage til trods for maksimal medicinsk behandling, skal nirogacestat seponeres, indtil diarré er bedret til grad ≤ 1 , hvorefter behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Hud og subkutane væv

Der er rapporteret om dermatologiske reaktioner, herunder makulopapuløst udslæt, folliculitis og hidrosadenitis, hos patienter, der fik nirogacestat (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for dermatologiske reaktioner igennem hele behandlingsforløbet og behandles som klinisk indiceret. Ved dermatologiske reaktioner af grad 3 skal nirogacestat seponeres, indtil bedring til grad ≤ 1 eller *baseline*, hvorefter behandlingen genoptages med 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Ovarietoksicitet

Der er rapporteret om ovarietoksicitet hos kvindelige patienter i den fertile alder, der fik nirogacestat (se pkt. 4.8). Ovarietoksicitet (identificeret på baggrund af abnorme niveauer af reproduktionshormoner eller perimenopausale symptomer) blev indberettet hos 75 % af kvinderne i den fertile alder, der fik nirogacestat i DeFi-studiet. Det er rapporteret, at ovarietoksicitet forsvandt hos 79 % af kvinderne i den fertile alder under behandlingen. Med undtagelse af 2 ud af 27 patienter foreligger der opfølgende oplysninger om alle; efter behandlingsophør forsvandt ovarietoksicitet hos alle kvinder i den fertile alder, for hvem der foreligger data (se pkt. 4.8). Nirogacestats virkning på human fertilitet ikke klarlagt. Vurderet ud fra resultaterne af dyreforsøg kan den kvindelige fertilitet være nedsat. Kvinder i den fertile alder skal informeres om risikoen for ovarietoksicitet, før der iværksættes behandling med nirogacestat. Patienterne skal monitoreres for ændringer i menstruationscyklussens regelmæssighed eller udvikling af symptomer på østrogenmangel, herunder hedeture, nattesved og vaginal tørhed.

Elektrolytforstyrrelser

Der er rapporteret om elektrolytforstyrrelser, herunder hypofosfatæmi og hypokaliæmi, hos patienter, der fik nirogacestat (se pkt. 4.8). Fosfat- og kaliumniveauet skal kontrolleres regelmæssigt, og der skal gives tilskud efter behov. Ved hypofosfatæmi af grad 3, der varer ved i ≥ 7 dage til trods for maksimal erstatningsterapi, skal nirogacestat seponeres, indtil hypofosfatæmien er bedret til grad ≤ 1 , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2). Ved hypokaliæmi af grad 3 af enhver varighed til trods for maksimal erstatningsterapi skal nirogacestat seponeres, indtil hypokaliæmien er bedret til grad ≤ 1 , hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Abnorme levertal

Der er rapporteret om ALAT- eller ASAT-stigninger hos patienter, der fik nirogacestat (se pkt. 4.8). Leverfunktionen skal kontrolleres regelmæssigt. Ved ALAT eller ASAT ≥ 3 til 5 x ULN skal nirogacestat seponeres, indtil ALAT og/eller ASAT er bedret til < 3 x ULN eller *baseline*, hvorefter behandlingen genoptages med en dosis på 100 mg to gange dagligt. Ved ALAT eller ASAT > 5 x ULN skal nirogacestat seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Non-melanom hudkræft

Der er rapporteret om non-melanom hudcancer (basalcellekarcinom og planocellulært karcinom) hos patienter, der fik nirogacestat (se pkt. 4.8). Der skal foretages hudundersøgelser inden opstart af nirogacestat samt rutinemæssigt under behandlingen med nirogacestat. Tilfælde skal håndteres i henhold til klinisk praksis, og patienterne kan fortsætte behandlingen med nirogacestat uden dosisjustering.

Embryoføtal toksicitet – Kontraception hos mænd og kvinder

Nirogacestat kan forårsage fosterskade, hvis det gives til en gravid kvinde (se pkt. 4.6 og 5.3). Patienterne skal informeres om den potentielle risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal have en negativ graviditetstest, før der iværksættes behandling med nirogacestat. Graviditetstest under behandlingen med nirogacestat bør overvejes hos kvinder i den fertile alder, der oplever amenorré. Kvinder i den fertile alder, der får nirogacestat, skal anvende højeffektive kontraceptionsmetoder under behandlingen med nirogacestat og i 1 uge efter den sidste dosis nirogacestat (se pkt. 4.6). Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at de straks skal kontakte lægen, hvis de bliver gravide eller har mistanke om, at de er gravide, og de skal stoppe med at tage nirogacestat, hvis de bliver gravide.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende højeffektive kontraceptionsmetoder under behandlingen med nirogacestat og i 1 uge efter den sidste dosis nirogacestat (se pkt. 4.6).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose (se pkt. 2 og 6.1). Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder sunset yellow FCF (E110) (se pkt. 2 og 6.1), som kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Nirogacestat metaboliseres primært via CYP3A4 og er et substrat for P-glycoprotein (P-gp).

Midler, der kan øge serumkoncentrationen af nirogacestat

Virkningen af moderate og stærke CYP3A4-hæmmere

I et klinisk studie med samtidig administration af itraconazol (en stærk CYP3A4-hæmmer og P-gp-hæmmer) steg nirogacestats $C_{\max}$ 2,5 gange og AUC 8,2 gange. Samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere forventes også at medføre klinisk relevante stigninger i eksponeringen.

Samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere (fx clarithromycin, oral ketoconazol, itraconazol) eller moderate CYP3A4-hæmmere (fx erythromycin og fluconazol) skal derfor undgås.

Det bør overvejes at anvende andre lægemidler med ingen eller minimal CYP3A4-hæmning. Hvis der ikke er nogen andre behandlingsmuligheder, skal Ogsiveo straks afbrydes i den periode, hvor der gives en stærk eller moderat CYP3A4-hæmmer.

Patienterne skal undgå indtagelse af grapefrugt og grapefrugtsaft, som også hæmmer CYP3A4, under behandlingen med Ogsiveo (se pkt. 4.2).

Midler, der kan reducere serumkoncentrationen af nirogacestat

Virkningen af stærke og moderate CYP3A4-induktorer

Virkningen af CYP3A4-induktorer på eksponeringen for nirogacestat er ikke blevet undersøgt i et klinisk studie. Moderate og stærke induktorer forventes at reducere eksponeringen for nirogacestat i klinisk relevant grad, hvilket kan medføre nedsat virkning. Samtidig behandling med stærke CYP3A4-induktorer (fx carbamazepin, phenytoin, rifampicin, phenobarbital og perikon) eller moderate CYP3A4-induktorer (fx efavirenz og etravirin) skal derfor undgås. Hos patienter med behov for CYP3A4-induktorer bør der vælges andre lægemidler med mindre enzyminduktionspotentiale.

Virkningen af syrereducerende midler

Nirogacestat har pH-afhængig opløselighed, og opløseligheden er betydeligt nedsat ved pH over 6,0. Virkningen af syrereducerende midler (dvs. H₂-receptorantagonister, protonpumpehæmmere og antacida) på eksponeringen for nirogacestat er ikke blevet undersøgt i kliniske studier, men samtidig administration af disse lægemidler kan muligvis reducere biotilgængeligheden af nirogacestat. Samtidig brug af Ogsiveo og protonpumpehæmmere eller H₂-blokkere er frarådet. Hvis samtidig brug af syrereducerende midler imidlertid ikke kan undgås, kan Ogsiveo gives forskudt i forhold til antacida og administreres 2 timer før eller 2 timer efter antacida.

Nirogacestats virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP-substrater

I et interaktionsstudie hos raske frivillige til undersøgelse af virkningen af gentagen dosering af nirogacestat 95 mg én gang dagligt på eksponeringen for midazolam, et følsomt CYP3A4-substrat, steg midazolams C_{max} 1,3 gange, og midazolams AUC steg 1,6 gange. Virkningen af den kliniske dosis af nirogacestat (150 mg to gange dagligt) på eksponeringen for midazolam er ikke blevet undersøgt og kan være anderledes. Ogsiveo bør ikke anvendes samtidig med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk indeks (fx ciclosporin, tacrolimus, digitoxin, warfarin, carbamazepin).

Eftersom der ikke er udført studier til undersøgelse af nirogacestats virkning på steroideksponeringen med systemiske kontrceptiva, er det ukendt, om nirogacestat reducerer virkningen af systemisk virkende hormonelle kontrceptiva. Kvinder i den fertile alder skal anvende højeffektive kontrceptionsmetoder (se pkt. 4.6).

In vitro-studier har vist, at nirogacestat kan inducere CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6, og der er derfor en risiko for, at nirogacestat kan forårsage nedsat eksponering for substrater for disse enzymer. Ved administration af CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater sammen med Ogsiveo skal der foretages en evaluering for nedsat virkning af substratet, og dosisjustering af substratet kan være nødvendig for at opretholde optimale plasmakoncentrationer.

Lægemiddeltransportører

I et interaktionsstudie med enkeltdoser blev det påvist, at nirogacestat ikke påvirkede eksponeringen for dabigatran, et P-gp-substrat, hvilket understøtter, at nirogacestat ikke forårsager klinisk betydningsfuld P-gp-hæmning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder og mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at undgå graviditet under behandlingen med Ogsiveo (se pkt. 4.4).

Kvinder i den fertile alder skal anvende højeffektive kontrazeptionsmetoder under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo (se pkt. 4.4). Det er ukendt, om nirogacestat reducerer virkningen af systemisk virkende hormonelle kontrazeptiva. Patienter skal rådes til at anvende mindst én højeffektiv kontrazeptionsmetode (såsom spiral) eller to andre kontrazeptionsformer i kombination, herunder en barrieremetode, under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo. Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at de straks skal kontakte lægen, hvis de bliver gravide eller har mistanke om, at de er gravide, og de skal stoppe med at tage Ogsiveo, hvis de bliver gravide. Kvinder i den fertile alder må ikke donere æg (oocytter) under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo.

Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende højeffektive kontrazeptionsmetoder under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo (se pkt. 4.4). Mandlige patienter må ikke donere sæd under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo.

Graviditet

Vurderet ud fra resultaterne af dyreforsøg og lægemidlets virkningsmekanisme er det muligt, at Ogsiveo kan forårsage fosterskade, hvis det gives til en gravid kvinde. Ogsiveo er kontraindiceret hos gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 5.3). Kvinder i den fertile alder skal have en negativ graviditetstest, før der iværksættes behandling med Ogsiveo. Graviditetstest under behandlingen med Ogsiveo bør overvejes hos kvinder i den fertile alder, der oplever amenorré. Patienterne skal informeres om den potentielle risiko for fosteret. Hvis en patient bliver gravid under behandlingen med Ogsiveo, skal behandlingen seponeres. Der blev indberettet en spontan abort hos en kvinde i DeFi-studiet, som blev gravid, mens hun fik nirogacestat.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende tilstedeværelse af nirogacestat eller dets metabolitter i hverken human mælk eller dyremælk eller vedrørende dets virkning på ammede børn eller på mælkeproduktionen. Da der er risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede børn, må kvinder ikke amme under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier hos mennesker. Ogsiveos virkning på fertiliteten hos mennesker kendes ikke. Vurderet ud fra resultaterne af dyreforsøg kan den mandlige og kvindelige fertilitet være nedsat (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ogsiveo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Eftersom træthed og svimmelhed kan forekomme hos patienter, der tager nirogacestat (se pkt. 4.8), skal patienter, der oplever sådanne bivirkninger, være forsigtige med at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er: diarré (85 %), udslæt (65 %), ovarietoksicitet hos kvinder i den fertile alder (60 %), kvalme (59 %), træthed (50 %), hypofosfatæmi (50 %), hovedpine (40 %) og stomatitis (40 %).

De hyppigst indberettede alvorlige bivirkning var ovarietoksicitet (præmatur menopause, 3 %). De mest almindelige svære bivirkninger var diarré (16 %) og hypofosfatæmi (13 %).

Permanent seponering af nirogacestat på grund af en bivirkning forekom hos 19 % af patienterne. De bivirkninger, der oftest medførte seponering, var: diarré (5 %), ovarietoksicitet (5 %) og forhøjet ALAT (3 %).

Hyppigheden af pausering af nirogacestat på grund af bivirkninger var 59 %. De bivirkninger, der oftest medfører pausering var diarré (11 %), makulopapuløst udslæt (10 %), hypofosfatæmi (6 %) og kvalme (5 %).

Hyppigheden af dosisreduktion af nirogacestat på grund af bivirkninger var 44 %. De bivirkninger, der oftest medfører dosisreduktion var diarré (9 %), makulopapuløst udslæt (6 %), stomatitis (3 %) og hypofosfatæmi (3 %).

Bivirkningstabel

Medmindre andet er anført, er hyppigheden af bivirkningerne baseret på uønskede hændelser af enhver årsag, der blev identificeret hos 88 patienter, der fik behandling med nirogacestat 150 mg to gange dagligt med en medianvarighed på 21,5 måneder i kliniske studier.

Bivirkningerne er angivet efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Indberettede bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Almindelig
	Stomatitis ^a	Meget almindelig	Almindelig
	Mundtørhed	Meget almindelig	--
Hud og subkutane væv	Udslæt ^b	Meget almindelig	Almindelig
	Alopeci	Meget almindelig	--
	Folliculitis	Meget almindelig	Almindelig
	Hidrosadenitis	Almindelig	Almindelig
	Tør hud	Meget almindelig	--
	Pruritus	Meget almindelig	--
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Basalcellekarcinom	Almindelig	--
	Planocellulært ^c karcinom	Almindelig	--
Metabolisme og ernæring	Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
	Hypokaliæmi	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig	--
	Svimmelhed	Meget almindelig	--
Undersøgelser	Proteinuri	Meget almindelig	--
	Glykosuri	Meget almindelig	--
Blod og lymfesystem	Eosinofili	Meget almindelig	--
Nyrer og urinveje	Renal tubulær sygdom	Almindelig	--
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Knoglebrud ^d	Almindelig	--
Lever og galdeveje	Stigning i ALAT	Meget almindelig	Almindelig
	Forhøjet ASAT	Meget almindelig	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Det reproduktive system og mammae	Ovarietoksicitet ^e	Meget almindelig	--
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig	--
	Øvre luftvejsinfektion ^f	Meget almindelig	--
	Dyspnø	Meget almindelig	--
	Epistaxis	Meget almindelig	--
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig	Almindelig
	Influenzalignende sygdom	Meget almindelig	--

^a Stomatitis omfatter stomatitis, mundsår, mundsmerter og orofaryngeale smerter.

^b Udslæt omfatter makulopapuløst udslæt, akneform dermatitis, udslæt, erytematøst udslæt, kløende udslæt og papuløst udslæt.

^c Planocellulært karcinom omfattede planocellulært karcinom i huden og planocellulært karcinom.

^d Knoglebrud omfatter brud, brud i fod, brud i hånd, brud i radius, hoftebrud og ribbensbrud.

^e Ovarietoksicitet omfatter ovariesvigt, præmatur menopause, amenorré, oligomenorré, uregelmæssig menstruation, dysmenorré, kraftig menstruationsblødning, vulvovaginal tørhed, hedeture, reduceret anti-Müllersk hormon (AMH) og forøget follikelstimulerende hormon (FSH).

^f Infektion i øvre luftveje omfatter infektion i øvre luftveje, virusinfektion i øvre luftveje, akut sinusitis og sinusitis.

-- Angiver, at der ikke blev indberettet nogen tilfælde.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedenstående data beskriver resultaterne af det randomiserede, dobbeltblindede fase 3-studie DeFi hos patienter med desmoide tumorer, som fik behandling med 150 mg nirogacestat to gange dagligt (N = 69) eller placebo to gange dagligt (N = 72).

Diarré

I den dobbeltblindede fase i DeFi-studiet blev diarré indberettet hos 84 % af de patienter, der fik nirogacestat, sammenlignet med 35 % hos de patienter, der fik placebo. Grad 3-hændelser forekom hos henholdsvis 16 % og 1 % af patienterne (se pkt. 4.4). Diarré af grad ≤ 2 forsvandt hos 74 % af de patienter, der fortsatte behandlingen med nirogacestat. Mediantiden til første indtræden af diarré hos de patienter, der fik nirogacestat, var 9 dage (interval 2 til 234 dage). Diarré medførte dosisreduktion hos 10 % af patienterne og seponering af behandlingen hos 7 % af de patienter, der fik nirogacestat.

Hud og subkutane væv

I den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet blev dermatologiske reaktioner indberettet med en højere incidens hos de patienter, der fik nirogacestat, end hos de patienter, der fik placebo; reaktionerne omfattede makulopapuløst udslæt (32 % vs. 6 %), hidrosadenitis (9 % vs. 0) og folliculitis (13 % vs. 0) (se pkt. 4.4). Mediantiden til hændelser med udslæt var 22 dage (interval 2 til 603 dage). Lidelser i hud og subkutane væv medførte dosisreduktion hos 9 % af de patienter, der fik nirogacestat, herunder makulopapuløst udslæt hos 4 % og hidrosadenitis hos 3 %. Makulopapuløst udslæt medførte seponering af behandlingen hos 1 %.

Ovarietoksicitet

I den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet rapporterede 75 % af de kvinder i den fertile alder, som fik nirogacestat, om ovarietoksicitet (defineret som ovariesvigt, præmatur menopause, amenorré, oligomenorré og menopause), sammenlignet med 0 patienter, der fik placebo. Der var tre alvorlige bivirkninger med ovarietoksicitet (alle i form af præmatur menopause), hvilket udgør 11 % af alle de deltagere, der rapporterede om ovarietoksicitet. Mediantiden til første indtræden af ovarietoksicitet var 8,9 uger (interval 1 dag til 54 uger), og den samlede medianvarighed var 18,9 uger (interval 11 dage til 215 uger). Det er rapporteret, at ovarietoksicitet forsvandt hos 79 % af kvinderne i den fertile alder under behandlingen. Med undtagelse af 2 ud af 27 patienter foreligger der opfølgende oplysninger om alle; efter behandlingsophør forsvandt ovarietoksicitet hos alle kvinder i den fertile alder, for hvem der

foreligger data. Mediantiden til resolution efter seponering af nirogacestat var 10,9 uger (interval 4 til 18 uger). Nirogacestats virkning på fertiliteten er ukendt (se pkt. 4.4). Der er identificeret en eksponering-respons-sammenhæng mellem nirogacestat og serumniveauet af follikelstimulerende hormon (FSH), idet FSH stiger lineært med stigende serumkoncentrationer af nirogacestat.

Elektrolytforstyrrelser

Der blev rapporteret om elektrolytforstyrrelser hos patienter, der fik nirogacestat i den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet, herunder hypofosfatæmi (43 %) og hypokaliæmi (12 %), sammenlignet med henholdsvis 7 % og 1 % hos de patienter, der fik placebo. Mediantiden til første indtræden af hypofosfatæmi og hypokaliæmi var henholdsvis 15 dage (interval 1 til 833 dage) og 15 dage (interval 1 til 57 dage). Grad 3-hændelser med hypofosfatæmi og hypokaliæmi forekom hos 3 % af de patienter, der fik nirogacestat, sammenlignet med 0 placebopatienter (se pkt. 4.4). Hypofosfatæmi og hypokaliæmi medførte dosisreduktion hos henholdsvis 4 % og 1 % af de patienter, der fik nirogacestat. Hypofosfatæmi medførte seponering hos 1 % af de patienter, der fik nirogacestat.

Abnorme levertal

ALAT- og ASAT-stigninger blev rapporteret hos henholdsvis 19 % og 17 % af de patienter, der fik nirogacestat i den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet, sammenlignet med henholdsvis 8 % og 11 % af de patienter, der fik placebo. Mediantiden til første indtræden af ALAT- og ASAT-stigninger var 22 dage (ALAT: interval 8 til 924 dage; ASAT: interval 1 til 1023 dage). ALAT- og ASAT-stigninger af grad 3 (> 5 x ULN) forekom hos 3 % af de patienter, der blev behandlet med nirogacestat, sammenlignet med 1 % i placeboarmen (se pkt. 4.4). ALAT- og ASAT-stigninger medførte dosisreduktion hos 1 % af de patienter, der fik nirogacestat. ALAT- og ASAT-stigninger medførte dosisreduktion hos henholdsvis 4 % og 3 % af de patienter, der fik nirogacestat.

Non-melanom hudcancer

Non-melanom hudcancer blev indberettet med en højere incidens hos de patienter, der fik nirogacestat, end hos de patienter, der fik placebo, i den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet, herunder planocellulært karcinom (3 % vs. 0) og basalecellekarcinom (1 % vs. 0), og hos én patient blev begge typer af non-melanom hudcancer indberettet (se pkt. 4.4). Yderligere to tilfælde af non-melanom hudcancer blev indberettet uden for den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet.

Virkning på proksimal renal tubulus

Glykosuri og proteinuri blev set hos henholdsvis 52 % og 46 % af de patienter, der fik nirogacestat i den dobbeltblindede fase af DeFi-studiet, sammenlignet med henholdsvis 1 % og 39 % af de patienter, der fik placebo. Mediantiden til første indtræden af glykosuri og proteinuri var henholdsvis 85 dage (interval 55 til 600 dage) og 72 dage (interval 38 til 937 dage). En patient i DeFi-studiet indberettede renal tubulær sygdom med øget udskillelse af urinsyre, glucose og phosphat i urinen, men ingen øget udskillelse af proteiner med lav molekylvægt (beta2-mikroglobulin) eller nogen ændringer i nyrefunktionen. Hændelsen blev håndteret ved hjælp af dosisreduktion.

Knoglebrud

I den dobbeltblindede fase i DeFi-studiet blev knoglebrud indberettet hos 6 % af de patienter, der fik nirogacestat, sammenlignet med 0 placebopatienter. Alle indberettede knoglebrud var ikke-alvorlige og af grad 1 eller 2. Mediantiden til første indtræden af knoglebrud hos de patienter, der fik nirogacestat, var 125 dage (interval 1 til 739 dage). Hændelser i form af knoglebrud medførte ikke dosisreduktion eller seponering af behandlingen hos nogen af de patienter, der fik nirogacestat.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret om epifyseforstyrrelser, der manifesterede sig som en udvidelse af vækstsiverne, hos 4 ud af 26 (15 %) af de pædiatriske patienter med åbne vækstsiver, der blev behandlet med nirogacestat uden for DeFi-studiet. Hændelserne omfattede epifysiolyse, hoftebrud, epifyseforstyrrelser og osteonekrose. Alle 4 pædiatriske patienter var mellem 11 og 12 år. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Symptomerne på overdosering af Ogsiveo forventes at være en forstærkning af den farmakologiske virkning og kan omfatte diarré, kvalme, opkastning, hypofosfatæmi, øgede transaminase og epistaxis.

Behandling af overdosering

Som følge af den høje proteinbinding forventes det ikke, at Ogsiveo er dialyserbart hos patienter med normale serumproteinniveauer. I tilfælde af overdosering skal behandlingen med Ogsiveo stoppes, og der skal iværksættes generelle understøttende tiltag.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX81

Virkningsmekanisme

Nirogacestat er en reversibel og ikke-kompetitiv gamma-sekretase-hæmmer, der blokerer proteolytisk aktivering af Notch-receptoren.

Kardiel elektrofysiologi

Virningen af nirogacestatkoncentrationen på forlængelse af QTc-intervallet er blevet prädikteret ved brug af en modelbaseret analyse. 90 %-konfidensintervallerne for den prädikterede middelændring i QTcF var under 10 msek. ved det forventede $C_{\max}$ af supraterapeutiske doser. Derfor er der ingen klinisk signifikant forlængelse af QTcF-intervallet forbundet med terapeutisk dosering af Ogsiveo.

Klinisk virkning og sikkerhed

DeFi-studiet var et internationalt, randomiseret (1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie hos voksne patienter med progredierende desmoide tumorer. Egnede patienter var patienter med histologisk bekræftede desmoide tumorer, som var progredieret med ≥ 20 % ved målinger i henhold til RECIST v1.1 inden for 12 måneder fra screening, og hvor fortsat progressiv sygdom ikke medførte en umiddelbar signifikant risiko for patienten. Randomiseringen blev stratificeret efter måltumorlokation(er) (intra-abdominal eller ekstra-abdominal). Patienter med flere tumorer med både intra- og ekstra-abdominal lokation blev klassificeret som intra-abdominale. Patienterne fik 150 mg nirogacestat eller placebo oralt to gange dagligt i 28-dages cyklusser indtil sygdomsprogression, død eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS). Progression blev bestemt radiografisk i henhold til RECIST v1.1 ved en blindet, uafhængig, central billedgennemgang eller ved investigators kliniske vurdering, kvalificeret via blindet, uafhængig, central vurdering, eller ved død af enhver årsag. Yderligere effektmål omfattede objektiv responsrate (ORR), ændring i forhold til baseline i smerter ved cyklus 10, ændring i forhold til baseline i sværhedsgraden af desmoid tumor-specifikke symptomer ved cyklus 10, ændring i forhold til baseline i rollefunktion og fysisk funktion ved cyklus 10 og ændring i forhold til baseline i samlet livskvalitet ved cyklus 10. Smerte blev målt som 7-dages gennemsnit af punkt 3 (dvs. værste smerte) på spørgeskemaet *Brief Pain Inventory (BPI) Short Form*. Sværhedsgraden af desmoid tumor-specifikke symptomer og den fysiske funktion blev målt ved hjælp af *GOunder/DTRF DESmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS)*.

I alt 142 patienter blev randomiseret: 70 til nirogacestat og 72 til placebo. Samlet set var medianalderen 34 år (interval: 18 to 76); 4 % var 65 år eller derover; 65 % var kvinder; 83 % var hvide, 6 % var sorte, 3 % var asiater, og 8 % var af anden etnicitet; 73 % havde en ECOG-performancestatus (PS) på 0, og 27 % havde en ECOG PS på 1, og < 1 % havde en ECOG PS på 2. Treogtyve procent af patienterne havde intra-abdominal sygdom eller både intra- og ekstra-abdominal sygdom, og 77 % havde kun ekstra-abdominal sygdom. Enogfyrre procent af patienterne havde multifokal sygdom, og 59 % havde monofokal sygdom. Ud af 105 patienter med kendt somatisk tumormutationsstatus havde 81 % en *CTNNB1*-mutation og 21 % havde en *APC*-mutation. Sytten procent af patienterne havde en familieanamnese med familiær adenomatøs polypose (FAP). Treogtyve procent af patienterne havde ikke fået nogen tidligere behandling, og 44 % havde fået ≥ 3 tidligere behandlingslinjer. Tidligere behandling omfattede systemisk behandling (61 %), kirurgi (53 %) og strålebehandling (23 %). Seksogtredivet procent af patienterne var tidligere blevet behandlet med kemoterapi, og 33 % var tidligere blevet behandlet med en tyrosinkinasehæmmer. Halvtreds procent havde en score på BPI-SF punkt 3 (værste smerte) ≥ 2 ved baseline.

Effektresultaterne fra ITT-populationen, som omfattede alle randomiserede patienter, er anført nedenfor. PFS- og ORR-forbedringer viste en fordel med nirogacestat uanset baselinekarakteristika, herunder tumorlokation og typen af tidligere behandlinger.

Tabel 3: Effektresultater hos patienter med progredierende desmoide tumorer iht. RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Progressionsfri overlevelse		
Antal (%) patienter med hændelse	12 (17)	37 (51)
Radiografisk progression ^a	11 (16)	30 (42)
Klinisk progression ^a	1 (1)	6 (8)
Dødsfald	0	1 (1)
Median (måneder) (95 % CI) ^b	NR (NR; NR)	15,1 (8,4; NR)
Hazard ratio (95 % CI)	0,29 (0,15; 0,55)	
p-værdi ^c	< 0,001	

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Objektiv responsrate^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95 % CI ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-værdi ^e	< 0,001	

Forkortelser: CI: konfidensinterval; CR: komplet respons; ORR: objektiv responsrate; PR: delvist respons; NR: Ikke nået

^a Vurderet ved blindet, uafhængig, central gennemgang.

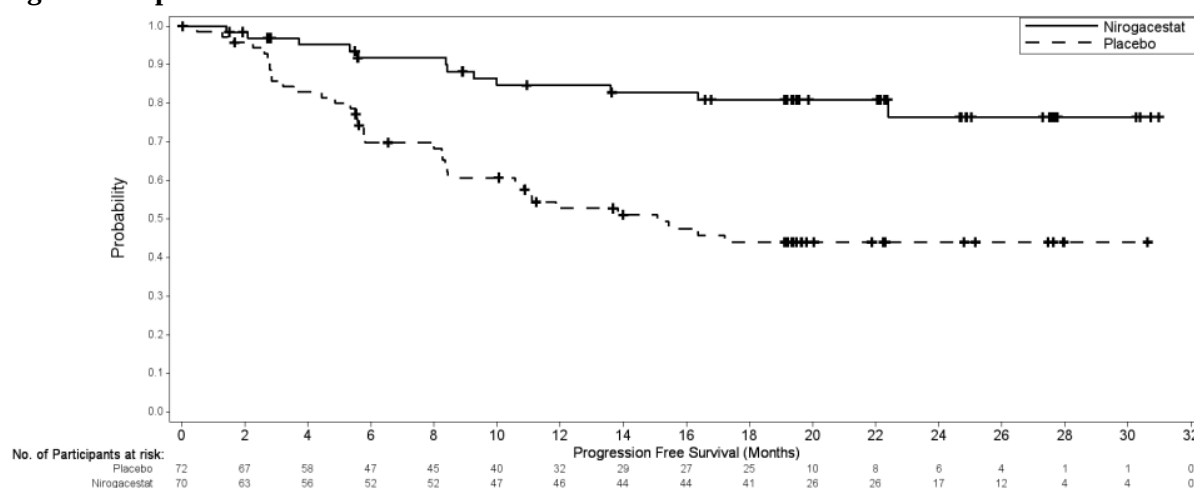
^b Opnået ved brug af Kaplan-Meier-metoden.

^c P-værdi fra en-sidet stratificeret log-rank-test.

^d Opnået ved brug af eksakt metode baseret på binomialfordeling.

^e P-værdi fra en to-sidet Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve over PFS



Bemærk: Median og 95 % konfidensinterval blev estimeret med Kaplan-Meier-metoden. På grund af det lave antal hændelser i nirogacestat-armen var det ikke muligt at beregne Kaplan-Meier-estimatet for mediantid til progression.

Patientrapporterede oplysninger

PFS-resultaterne blev understøttet af ændringen i forhold til baseline i patientrapporteret værste smerte og viste en fordel for nirogacestat-armen ved cyklus 10 (-1,6 vs. -0,2; forskel i LS-middelværdi: -1,3; 95 % konfidensinterval: -2,1 til -0,6; $p < 0,001$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ogsiveo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af bløddelssarkom. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Maksimumkoncentrationen af nirogacestat nås cirka 1,5 time efter oral administration. Nirogacestats absolutte biotilgængelighed efter oral administration er cirka 19,2 % (interval: 16,2 %-24,3 %).

Fordeling

Blod/plasma-ratioen for nirogacestat er estimeret til at være cirka 0,5 hos mennesker. Serumproteinbindingen er cirka 99,6 % *in vitro*. Nirogacestat har høj binding til både humant serumalbumin og til surt α 1-glykoprotein, men med større affinitet for surt α 1-glykoprotein. På baggrund af den farmakokinetiske populationsanalyse blev nirogacestats tilsyneladende orale fordelingsvolumen hos patienter med desmoide tumorer estimeret til at være 1.430 l.

Biotransformation

Nirogacestat metaboliseres i omfattende grad, primært via CYP3A4. Der er ufuldstændig viden om hovedmetabolitter og aktive metabolitter *in vivo* som følge af begrænsningerne for påvisning af ikke-radioaktivt mærkede metabolitter. Der er fundet adskillige mindre metabolitter i cirkulation og ekskrementer.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis radioaktivt mærket nirogacestat hos raske forsøgsparticipanter blev cirka 65 % af dosen genfundet i løbet af 13 dage efter administration; 38 % elimineres via fæces, 17 % elimineres via urin, og 10 % af den genfundne mærkning findes i udåndingsluft. Uændret nirogacestat udgør mindre end 0,01 % af den administrerede dosis i urin og mindre end 0,5 % i fæces.

I den farmakokinetiske populationsanalyse i populationen med desmoide tumorer blev den tilsyneladende terminale eliminationshalveringstid estimeret til at være cirka 23 timer. Den tilsyneladende orale systemiske clearance er cirka 45 l/t.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for nirogacestat stiger i takt med højere enkeltdoser og gentagne doser, med proportionelle stigninger i dosisintervallet 50-150 mg.

Steady state-forhold opnås cirka 7 dage efter gentagen administration. I den farmakokinetiske populationsanalyse blev akkumulationsratioen hos patienter med desmoide tumorer estimeret til at være cirka 1,5.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Nirogacestats farmakokinetik er blevet vurderet hos patienter med moderat nedsat leverfunktion i henhold til Child-Pugh-klassificeringen. Totaleksposeringen (AUC) for nirogacestat blev ikke påvirket af moderat nedsat leverfunktion, men maksimumeksposeringen (C_{max}) blev reduceret med 28 %, og fordelingsvoluminet var højere og halveringstiden længere.

Nedsat nyrefunktion

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på nirogacestats farmakokinetik er ikke blevet vurderet i et dedikeret klinisk studie. I en farmakokinetisk populationsmodel blev der ikke set nogen klinisk betydningsfuld sammenhæng mellem nyrefunktionstest og nirogacestats farmakokinetik. Den farmakokinetiske populationsanalyse omfattede to forsøgsdeltagere med henholdsvis let og moderat nedsat nyrefunktion ud af de 335 inkluderede forsøgsdeltagere. Der var ingen forsøgsdeltagere med svært nedsat nyrefunktion i den farmakokinetiske populationsanalyse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I studier af toksicitet efter gentagne doser hos rotter og hunde var de fleste toksiciteter forbundet med gamma-sekretase-hæmning. Virkningerne omfattede ovarieatrofi, ændringer i østrøs cyklus, nedsat cellularitet i tarm-relateret lymfevæv og nedsat cellularitet i mesenteriale lymfeknuder. I rottestudiet blev der set vækstkivefortykkelse. Derudover blev der set kronisk progressiv nefropati, pulmonal fosfolipidose og spytkirtelnekrose af dosisafhængig karakter i rottestudiet på alle undersøgte dosisniveauer. I studiet med hunde blev der set behandlingsrelaterede virkninger i tarm, milt, galdeblære, lever, nyrer, testikler og ovarier. Fundene i tarm og lever var forbundet med generaliseret inflammation og relaterede kliniske patologiforandringer hos de fleste af hundene. Der blev ikke identificeret noget NOAEL i de 3-måneders orale toksicitetsstudier hos rotter eller hunde. Den laveste dosis i rottestudiet var 5 mg/kg/dag (svarende til en dosis på 50 mg/dag hos mennesker), og i hundestudiet var den laveste dosis 2 mg/kg/dag (svarende til en dosis på 70 mg/dag hos mennesker). Den systemiske eksponering var også under den systemiske eksponering hos mennesker (AUC) ved administration af 150 mg nirogacestat to gange dagligt.

Karcinogenicitet

Notch-signalerings har tilsyneladende både onkogen og tumorundertrykkende funktion. Nirogacestats karcinogene potentiale er blevet vurderet i et 6-måneders studie med transgene rasH2-mus. Ved doser op til 100 mg/kg/dag blev der set en øget forekomst af hæmangiosarkom. Ved 100 mg/kg/dag var den systemiske eksponering (AUC) lavere (0,2 gange) end hos mennesker, der får 150 mg nirogacestat to gange dagligt. Det karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt hos rotter.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Nirogacestat reducerede fertilitetsindekset hos både han- og hunrotter, hvilket var forbundet med ovarieatrofi, lavere testikelvægt samt nedsat sædmotilitet og virkninger på sædmorfologien. Derudover blev der set tidligt embryontab i fertilitetsstudier. I et præliminært studie af den embryoføtale udvikling inducerede nirogacestat signifikant og dosisrelateret embryontab, tidlige resorptioner og nedsat fostervægt hos overlevende embryoner. Disse virkninger forekom ved 20 mg/kg/dag, som medfører systemiske eksponeringer under (cirka 0,45 gange) eksponeringen hos mennesker efter administration af nirogacestat 150 mg to gange dagligt (se pkt. 4.4).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Lactosemonohydrat
Natriumstivelsesglycolat
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Macrogol polyvinylalkohol copolymer (E1209)
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)
Glycerol monocaprylocaprat type 1/mono/diglycerider (E471)
Polyvinylalkohol - delvist hydrolyseret (E1203)
Sunset yellow FCF (Orange Yellow S) (E110)
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholder med børnesikret lukke og induktionsforsegling indeholdende 120 eller 180 tabletter.

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter

Blisterkort af klar PVC/PVDC med dækfolie af aluminium indeholdende 14 tabletter. En pakning indeholder 56 tabletter i 4 blisterkort.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1932/001
EU/1/25/1932/002
EU/1/25/1932/003
EU/1/25/1932/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. august 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Patheon France S.A.S
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Ogsiveo (nirogacestat) i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om oplysningsprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Formålet med oplysningsprogrammet er at minimere eksponeringen for Ogsiveo (nirogacestat) *in utero* og den deraf følgende potentielle risiko for embryoføtal toksicitet.

I alle medlemsstater, hvor Ogsiveo (nirogacestat) bliver markedsført, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle læger, som forventes at ordinere Ogsiveo, og patienter, som forventes at bruge Ogsiveo (nirogacestat), har adgang til/får udleveret følgende oplysningsmaterialer:

- Oplysningsmateriale til læger
- Patientkort

Oplysningsmateriale til læger:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner:

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Nirogacestat kan forårsage embryoføtal skade, herunder fostertab, hvis det gives til en gravid kvinde.
- Nirogacestat er kontraindiceret hos gravide kvinder og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender højeffektiv kontraception.
- Der skal tages en graviditetstest, som skal være negativ, inden opstart af behandling med nirogacestat.
- Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende højeffektive kontraceptionsmetoder under behandlingen med nirogacestat og i 1 uge efter den sidste dosis nirogacestat.
- Nirogacestat kan reducere virkningen af hormonelle kontrceptiva.
- Patienter skal rådes til at anvende mindst én højeffektiv kontraceptionsmetode (såsom spiral) eller to andre kontraceptionsformer i kombination, herunder en barrieremetode.
- Kvindelige patienter i den fertile alder skal informeres om den potentielle risiko for embryoføtal skade og brug af passende svangerskabsforebyggelse inden opstart af behandling med nirogacestat.
- Graviditetstest under behandlingen med nirogacestat bør overvejes hos kvinder i den fertile alder, der oplever amenorré.
- Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende højeffektive kontraceptionsmetoder under behandlingen med nirogacestat og i 1 uge efter den sidste dosis nirogacestat.
- Patienter skal informeres om, at de straks skal kontakte lægen, hvis de har mistanke om, at de er gravide.
- Patienter skal have udleveret patientkortet.

Patientkort:

Patientkortet skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Nirogacestat kan forårsage embryoføtal skade, herunder spontan abort, hvis det anvendes i graviditeten.
- Kvindelige patienter, der kan blive gravide, og mandlige patienter med kvindelige partnere, der kan blive gravide, skal anvende højeffektive præventionsmetoder under behandlingen med nirogacestat og i 1 uge efter den sidste dosis.
- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, eller hvis du er mand, og din partner kan blive gravid, skal du bruge mindst én højeffektiv præventionsmetode (såsom spiral) eller to andre præventionsformer i kombination, herunder en barrieremetode.

- Kontakt straks den kræftlæge, der har ansvaret for din behandling, hvis du får mistanke om, at du er gravid, under behandlingen med nirogacestat. Du må ikke tage nirogacestat, hvis du er gravid.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ansøgeren skal udvikle effektive foranstaltninger (dvs. en optimeret formulering, fremstillingsproces og/eller kontrolstrategi) for at sikre, at summen af urenhederne ASYM-136911 og ASYM-136912 ikke overstiger AI-grænsen på 1,5 mikrog/dag igennem hele holdbarheden, og indsende en behørig variation for at implementere ændringen/ændringerne og skærpe specifikationsgrænsen for frigivelse og holdbarhed til højest 1,5 mikrog/dag i det færdige produkt.	Q3 2027
Der skal indsendes en statusrapport.	Q3 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 50 mg filmovertukne tabletter
nirogacestat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sunset yellow FCF (E110). Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet
120 filmoverttrukne tabletter
180 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Skal synkes hele. Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1932/001 120 filmovertukne tabletter
EU/1/25/1932/002 180 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ogsiveo 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 50 mg tabletter
nirogacestat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og E110, se yderligere oplysninger i indlægssedlen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablet
120 tabletter
180 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Skal synkes hele.
Må ikke deles, tygges eller knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1932/001 120 filmovertrukne tabletter

EU/1/25/1932/002 180 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 100 mg filmovertukne tabletter
nirogacestat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sunset yellow FCF (E110). Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukket tablet
56 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Skal synkes hele. Må ikke deles, tygges eller knuses.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1932/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ogsiveo 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter
nirogacestat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter
nirogacestat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sunset yellow FCF (E110). Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet
56 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Skal synkes hele. Må ikke deles, tygges eller knuses.

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1932/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Ogsiveo 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter
nirogacestat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ogsiveo 50 mg filmoovertrukne tabletter
Ogsiveo 100 mg filmoovertrukne tabletter
Ogsiveo 150 mg filmoovertrukne tabletter
nirogacestat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

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

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

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Ogsiveo er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof nirogacestat, som hæmmer et protein kaldet gamma-sekretase. Gamma-sekretase-hæmmere behandler kræft ved at stoppe aktiviteten af visse proteiner, der bidrager til kræftcellers vækst.

Ogsiveo anvendes hos voksne til behandling af fremadskridende desmoide tumorer (bløddelstumorer, som dannes i fibrøst væv (bindevæv), som regel i arme, ben eller mave, og som ikke spreder sig til andre steder). Det anvendes hos voksne med behov for et lægemiddel, der gives gennem munden eller injektion (systemisk behandling).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ogsiveo

Tag ikke Ogsiveo:

- hvis du er allergisk over for nirogacestat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du er gravid (se afsnittet Graviditet nedenfor).
- hvis du kan blive gravid, og du ikke anvender højeffektiv prævention (svangerskabsforebyggelse) (se afsnittet Prævention hos mænd og kvinder nedenfor).
- hvis du ammer (se afsnittet Amning nedenfor).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis noget af følgende sker for dig, mens du tager Ogsiveo (se også afsnit 4: Bivirkninger).

- **Hvis du får kraftig diarré eller diarré, der varer ved i mere end to dage**, og som ikke reagerer på behandling, skal du stoppe med at tage lægemidlet og søge lægerådgivning med det samme. Lægen vil måske sætte behandlingen med Ogsiveo på pause, indtil dine symptomer bliver bedre, give dig andre lægemidler, nedsætte din dosis eller fortælle dig, at du skal drikke mere væske.
- **Hvis du får udslæt**, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken hurtigst muligt. Lægen vil måske give dig et lægemiddel til behandling af disse tilstande eller sætte behandlingen med Ogsiveo på pause eller nedsætte dosis.
- **Problemer med æggestokkene.** Du kan opleve symptomer såsom hedeture, nattesved, tørhed i skeden og ændringer i menstruationscyklus, herunder uregelmæssig eller udeblivende menstruation. Disse bivirkninger forsvinder hos de fleste kvinder, mens de stadig er i behandling, og hos alle kvinder, der stopper med at tage Ogsiveo.

Undersøgelser:

- Lægen vil tage blodprøver for at kontrollere dine elektrolytter (salte) og din leverfunktion under behandlingen.
- **Hudkræft.** Der er rapporteret om visse typer af hudkræft kaldet basalcellekarcinom og planocellulært karcinom hos patienter, der tog Ogsiveo. Lægen vil undersøge din hud med jævne mellemrum under behandlingen med Ogsiveo. Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får nye eller ændrede hudlæsioner, såsom en lille hvid eller hudfarvet bule i huden, en skællende rød plet, et åbent sår eller en vorte, som eventuelt danner skorpe eller har let ved at bløde.

Børn og unge

Ogsiveo må ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen endnu ikke er klarlagt i denne aldersgruppe. Ogsiveo kan være skadeligt for knoglevæksten hos børn, der stadig vokser.

Brug af andre lægemidler sammen med Ogsiveo

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, herunder naturlægemidler, mens du får Ogsiveo.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- Clarithromycin, erythromycin - anvendes til behandling af bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, fluconazol - anvendes til behandling af alvorlige svampeinfektioner
- Ciclosporin, tacrolimus - anvendes til forebyggelse af organafstødning efter en transplantation
- Fostamatinib - anvendes til behandling af lavt antal blodplader
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz og etravirin - anvendes til behandling af hiv-infektion/aids
- Diltiazem - anvendes til behandling af højt blodtryk og brystmerter
- Hormonelle præventionsmidler (svangerskabsforebyggende midler) (se afsnittet Prævention hos mænd og kvinder nedenfor)
- Rifampicin - anvendes til behandling af tuberkulose (TB)
- Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital - anvendes til behandling af epilepsi
- Perikon (*Hypericum perforatum*) - et naturlægemiddel, der anvendes mod depression
- Midazolam - anvendes til bedøvelse, beroligelse eller dæmpning af angst
- Digitoxin, dofetilid - anvendes til behandling af hjertesygdomme eller korrigerende af uregelmæssigt hjerteslag
- Warfarin - anvendes til at fortynde blodet

- Syreneutraliserende midler (korttidsvirkende lægemidler, der indeholder mineraler såsom calcium, magnesium, aluminium eller bicarbonat, som neutraliserer mavesyre). Disse lægemidler kan påvirke absorptionen af Ogsiveo og nedsætte dets virkning. Tag Ogsiveo 2 timer før eller 2 timer efter indtagelse af det syreneutraliserende middel.
- H2-blokkere (såsom famotidin og cimetidin) og protonpumpehæmmere (såsom omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol) – anvendes til at reducere mavesyre. Disse lægemidler kan påvirke absorptionen af Ogsiveo og nedsætte dets virkning, og du bør ikke tage disse lægemidler under behandlingen med Ogsiveo.

Brug af Ogsiveo sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugt og grapefrugtsaft, men du er i behandling med Ogsiveo, da det kan øge risikoen for bivirkninger og/eller sværhedsgraden af bivirkningen.

Graviditet

Du må ikke tage Ogsiveo, hvis du er gravid. Hvis du kan blive gravid, vil lægen kontrollere, om du er gravid, før du starter i behandling med Ogsiveo. Du skal også have taget en graviditetstest under behandlingen, hvis din menstruation ophører, eller hvis du får usædvanlige menstruationsblødninger. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken. Hvis du er gravid, skal du stoppe med at tage Ogsiveo. Ogsiveo kan skade det ufødte barn, hvis det tages i graviditeten.

Prævention hos mænd og kvinder

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, eller hvis du er mand, og din partner kan blive gravid, skal du bruge mindst én højeffektiv præventionsmetode (såsom spiral) eller to andre præventionsformer i kombination, herunder en barrieremetode (såsom kondom i kombination med sæddræbende creme) under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis. Drøft passende præventionsmetoder for dig med lægen.

Amning

Det vides ikke, om Ogsiveo går over i modermælken. Du må ikke amme under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis.

Fertilitet

Vurderet ud fra resultaterne af dyreforsøg kan Ogsiveo muligvis nedsætte mænd og kvinders fertilitet. Der foreligger ingen data fra mennesker.

Kvinder, der kan blive gravide, må ikke donere æg (oocytter) under behandlingen og i 1 uge efter den sidste dosis Ogsiveo.

Mænd må ikke donere sæd under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uge efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ogsiveo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, men eftersom patienter i behandling med nirogacestat kan opleve træthed og svimmelhed, skal du være forsigtig, hvis du oplever sådanne bivirkninger.

Ogsiveo indeholder lactose

Ogsiveo indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Ogsiveo indeholder natrium

Hver filmovertrukket tablet indeholder mindre end 23 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt). Det betyder, at Ogsiveo i det væsentlige er natriumfrit.

Ogsiveo indeholder sunset yellow FCF (E110)

Ogsiveo indeholder sunset yellow FCF (E110), som kan medføre allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du tage Ogsiveo

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

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 150 mg to gange dagligt, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen.

Indtagelse af Ogsiveo

- Synk tabletten hel.
- Tabletten må ikke deles, knuses eller tygges. Tabletten kan tages sammen med eller uden mad.
- Indtag ikke grapefrugt eller grapefrugtsaft, mens du tager Ogsiveo.
- Hvis lægen har fortalt dig, at du skal tage et syreneutraliserende middel, skal du tage Ogsiveo 2 timer før eller 2 timer efter indtagelse af det syreneutraliserende middel (se afsnit 2 ”Brug af andre lægemidler sammen med Ogsiveo”).

Hvis du har taget for meget Ogsiveo

Kontakt omgående lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har taget for mange tabletter. Du kan opleve diarré, kvalme, opkastning og næseblod.

Hvis du har glemt at tage Ogsiveo

Spring den glemte dosis over, og tag næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

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

4. Bivirkninger

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

- **Hvis du får kraftig diarré eller diarré, der varer i mere end to dage, og som ikke reagerer på behandling, skal du stoppe med at tage lægemidlet og søge læge med det samme.** Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter).
- **Hvis du får udslæt, små smertefulde knuder i lysken, armhulerne, balderne eller under brysterne eller bumser omkring hårsækkene, skal du kontakte lægen eller sygeplejersken hurtigst muligt.** Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter).

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- kvalme
- sår eller smerter i munden (stomatitis)
- mundtørhed
- tør hud
- kløe (pruritus)
- hårtab (alopeci)
- betændelse i hårsækkene (folliculitis)
- lavt niveau af fosfat (hypofosfatæmi) og kalium (hypokaliæmi), hvilket ses i blodprøver
- hovedpine

- svimmelhed
- ændringer i niveauet af protein (proteinuri) og sukker (glykosuri) i din urin
- stigning i antallet af en type hvide blodlegemer (eosinofili)
- abnorme levertal (øget alaninaminotransferase (ALAT), øget aspartataminotransferase (ASAT)).
- problemer relateret til æggestokkene, såsom hedeture, nattesved, tørhed i skeden og ændringer i menstruationscyklus, herunder uregelmæssig eller udeblivende menstruation (ovarietoksicitet).
- hoste
- infektioner i øvre luftveje (næse og hals) (øvre luftvejsinfektioner)
- vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- næseblødning (epistaxis)
- træthed (fatigue)
- influenzalignende symptomer (influenzalignende sygdom)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- smertefuld hudlidelse, der forårsager knuder og bylder i områder med svedkirtler, såsom lysken og armhulerne (hidrosadenitis)
- hudkræft (basalcellekarcinom, planocellulært karcinom). Symptomerne kan være en lille hvid eller hudfarvet bule, en skællende rød plet, et åbent sår eller en vorte, der kan danne skorpe eller har let ved at bløde.
- nyreproblemer (renal tubulær sygdom)
- knoglebrud

Indberetning af bivirkninger

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på emballagen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar lægemidlet ved temperaturer under 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ogsiveo indeholder:

Aktivt stof: nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, natriumstivelsesglycolat og magnesiumstearat.

Overtræk: Macrogol polyvinylalkohol copolymer (E1209), talcum (E553b), titandioxid (E171), glycerol monocaprylocaprat type 1/mono/diglycerider (E471), polyvinylalkohol - delvist hydrolyseret (E1203), sunset yellow FCF (Orange Yellow S) (E110), gul jernoxid (E172)
Se afsnit 2 "Ogsiveo indeholder lactose, natrium og sunset yellow".

Udseende og pakningsstørrelser

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter

Ogsiveo 50 mg filmovertrukne tabletter er runde og orange og præget med "50" på den ene side og har en diameter på 8 mm. Tabletterne udleveres i en HDPE-beholder med børnesikret lukke og induktionsforsegling, der indeholder 120 eller 180 tabletter.

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter / Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter

Ogsiveo 100 mg filmovertrukne tabletter er runde og lyseorange og præget med "100" på den ene side og har en diameter på 10 mm.

Ogsiveo 150 mg filmovertrukne tabletter er runde og gulorange og præget med "150" på den ene side og har en størrelse på 8,5 x 17,5 mm.

Tabletterne udleveres i kartoner, der indeholder 56 filmovertrukne tabletter i klare blisterkort af PVC/PVDC, der indeholder 14 tabletter pr. blisterkort.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland
Tlf: +49 800 428 3289

Fabrikant

Patheon France S.A.S
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Frankrig

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

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