

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten
Ogsiveo 100 mg Filmtabletten
Ogsiveo 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 57,8 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Filmtablette enthält Gelborange S (E110).

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 115,7 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Filmtablette enthält Gelborange S (E110).

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 173,5 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Filmtablette enthält Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe, orangefarbene Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und der Prägung „50“ auf einer Seite.

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe, hellorangefarbene Filmtabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und der Prägung „100“ auf einer Seite.

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten

Ovale, gelb-orangefarbene Filmtabletten mit einer Breite von 8,5 mm und einer Länge von 17,5 mm und der Prägung „150“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ogsiveo als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren, die eine systemische Behandlung erfordern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ogsiveo sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Ogsiveo zweimal täglich: morgens eine Dosis und abends eine Dosis. Diese Dosis darf nicht überschritten werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Ogsiveo sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden.

Auslassen einer Dosis

Wenn eine Dosis Ogsiveo ausgelassen wird, sollten die Patienten keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die nächste verordnete Dosis einnehmen.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen Dosismodifikationen bei ausgewählten Nebenwirkungen.

Bei anderen schweren Nebenwirkungen oder im Falle lebensbedrohlicher Nebenwirkungen ist Ogsiveo auszusetzen, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist. Die Behandlung Ogsiveo sollte nur mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden, nachdem der potenzielle Nutzen und die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens der Nebenwirkung sorgfältig abgewogen wurde. Ogsiveo muss dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung bei erneuter Verabreichung der verringerten Dosis wiederkehrt.

Dosismodifikationen sollten erfolgen, wenn bei Patienten folgende Nebenwirkungen auftreten (die Grade beziehen sich auf die Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Tabelle 1: Empfohlene Dosismodifikationen bei Nebenwirkungen bei mit Ogsiveo behandelten Patienten

Nebenwirkung	Empfohlene Maßnahme
Diarrhö	
Diarrhö Grad 3, die trotz maximaler medizinischer Therapie ≥ 3 Tage anhält	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Hautreaktionen	
Follikulitis Grad 3	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Makulo-papulöser Ausschlag Grad 3	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Hidradenitis Grad 3	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Elektrolytanomalien	
Hypophosphatämie Grad 3, die trotz maximaler Ersatztherapie ≥ 7 Tage anhält	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Hypokaliämie Grad 3 trotz maximaler Ersatztherapie	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
Anomalien der Leberwerte	
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 3 bis $5 \times$ ULN	Ogsiveo sollte ausgesetzt werden, bis die ALT-, AST- oder beide Werte auf $< 3 \times$ ULN oder den Ausgangswert zurückgegangen sind, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden.
ALT oder AST $> 5 \times$ ULN	Ogsiveo muss dauerhaft abgesetzt werden.
Andere Nebenwirkungen	
Anaphylaxie oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktion	Ogsiveo muss dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für über 65-jährige Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Klinische Daten über Patienten im Alter von über 65 Jahren sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Verabreichung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Verabreichung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ogsiveo bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Bei Kindern von der Geburt bis zum Alter von 2 Jahren darf Ogsiveo aufgrund von potenziellen Sicherheitsbedenken bezüglich des strukturellen und funktionellen Wachstums nicht angewendet werden. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Ogsiveo ist zur oralen Einnahme vorgesehen.

Die Tabletten können mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerteilt, zerstoßen oder gekaut werden, weil derzeit keine Daten vorliegen, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Die Patienten sollten während der Einnahme von Ogsiveo auf den Verzehr von Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Gebärfähige Frauen, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diarrhö

Diarrhö wurde bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen während der Behandlung mit Nirogacestat Diarrhö auftritt, sollten überwacht und mit Antidiarrhoika behandelt werden. Bei Diarrhö Grad 3, die trotz maximaler medizinischer Therapie ≥ 3 Tage anhält, sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die Diarrhö auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Dermatologische Reaktionen, einschließlich makulo-papulöser Ausschlag, Follikulitis und Hidradenitis, wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten während des gesamten Behandlungsverlaufs auf dermatologische Reaktionen überwacht und je nach klinischer Indikation behandelt werden. Bei dermatologischen Reaktionen Grad 3 sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die Reaktion auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangszustand abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von Dosierung 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Funktionsstörung der Eierstöcke

Funktionsstörungen der Eierstöcke wurden bei mit Nirogacestat behandelten gebärfähigen Patientinnen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei 75 % der in der DeFi-Studie mit Nirogacestat

behandelten gebärfähigen Frauen wurden Funktionsstörungen der Eierstöcke berichtet; diese wurde aufgrund von anomalen Fortpflanzungshormonspiegeln oder peri-menopausalen Symptomen festgestellt. Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei 79 % der gebärfähigen Frauen während der Behandlung abgeklungen waren. Nachbeobachtungsinformationen liegen mit Ausnahme von zwei für alle 27 Patientinnen vor. Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei allen gebärfähigen Frauen, für die Daten vorliegen, abgeklungen waren (siehe Abschnitt 4.8). Die Wirkungen von Nirogacestat auf die menschliche Fertilität sind nicht bekannt. Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die weibliche Fertilität beeinträchtigt werden. Gebärfähige Frauen sollten vor Beginn der Behandlung mit Nirogacestat über das Risiko von Funktionsstörungen der Eierstöcke aufgeklärt werden. Patientinnen sollten auf eine veränderte Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus und auftretende Symptome von Östrogenmangel überwacht werden, darunter Hitzeanfälle, nächtliche Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit.

Elektrolytanomalien

Elektrolytanomalien, einschließlich Hypophosphatämie und Hypokaliämie, wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Phosphat- und Kaliumspiegel sollte regelmäßig überwacht werden, und Phosphat bzw. Kalium sollten bei Bedarf supplementiert werden. Bei Hypophosphatämie Grad 3, die trotz maximaler Ersatztherapie ≥ 7 Tage anhält, sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis diese auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von Dosierung 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Hypokaliämie Grad 3, die trotz maximaler Ersatztherapie beliebig lang anhält, sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis diese auf Grad ≤ 1 oder den Ausgangswert abgeklungen ist, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von Dosierung 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anomalien der Leberwerte

Anstiege der ALT- oder AST-Werte wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Leberfunktionstests sollten regelmäßig überwacht werden. Bei ALT- oder AST-Werten ≥ 3 bis $5 \times$ ULN sollte Nirogacestat ausgesetzt werden, bis die ALT-, AST- oder beide Werte auf $< 3 \times$ ULN oder den Ausgangswert abgeklungen sind, dann sollte die Behandlung mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich wieder aufgenommen werden. Bei ALT- oder AST-Werten $> 5 \times$ ULN sollte Nirogacestat dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) wurden bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Hautuntersuchungen sollten vor der Einleitung von Nirogacestat und routinemäßig während der Behandlung mit Nirogacestat durchgeführt werden. Fälle sollten gemäß klinischen Praktiken behandelt werden, und die Patienten können die Nirogacestat-Behandlung ohne Dosisanpassung fortführen.

Embryofetale Toxizität – Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Nirogacestat kann bei Verabreichung an eine Schwangere den Fetus schädigen (siehe Abschnitt 4.6 und 5.3). Die Patienten sollten über das potenzielle Risiko für einen Fetus aufgeklärt werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Einleitung der Nirogacestat-Behandlung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Schwangerschaftstests während der Behandlung mit Nirogacestat sollten für Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen Amenorrhö vorliegt, in Betracht gezogen werden. Mit Nirogacestat behandelte Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis Nirogacestat hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, ihren Arzt sofort bei Bekanntwerden einer oder Verdacht auf eine Schwangerschaft zu informieren, und müssen die Einnahme von Nirogacestat bei Eintreten einer Schwangerschaft beenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Nirogacestat-Dosis hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (siehe Abschnitt 2 und 6.1). Patienten mit den seltenen hereditären Störungen Galaktoseunverträglichkeit, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält den Bestandteil Gelborange S (E110) (siehe Abschnitt 2 und 6.1), der allergische Reaktionen verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ (siehe Abschnitt 6.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nirogacestat wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp).

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Nirogacestat erhöhen können

Wirkung von mittelstarken und starken CYP3A4-Inhibitoren

In einer klinischen Studie erhöhte sich bei gleichzeitiger Gabe von Itraconazol (ein starker CYP3A4-Inhibitor und P-gp-Inhibitor) die C_{max} von Nirogacestat um das 2,5-Fache und die AUC um das 8,2-Fache. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Gabe mit mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren auch zu klinisch relevanten Expositionsanstiegen führt.

Die gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Clarithromycin, orales Ketoconazol, Itraconazol) und mittelstarken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Erythromycin und Fluconazol) ist daher zu vermeiden.

Alternative begleitende Arzneimittel ohne oder mit minimaler CYP3A4-Inhibition sollten erwogen werden. Falls keine therapeutischen Alternativen verfügbar sind, muss die Behandlung mit Ogsiveo sofort unterbrochen werden, und zwar für den Zeitraum der Anwendung eines starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitors.

Die Patienten sollten während der Einnahme von Ogsiveo auf den Verzehr von Grapefruit und Grapefruitsaft verzichten, da diese Inhibitoren von CYP3A4 enthalten (siehe Abschnitt 4.2).

Substanzen, die die Serumkonzentrationen von Nirogacestat herabsetzen können

Wirkung von starken und mittelstarken CYP3A-Induktoren

Die Wirkungen von CYP3A4-Induktoren auf die Nirogacestat-Exposition sind in einer klinischen Studie nicht untersucht worden. Es wird erwartet, dass mittelstarke und starke Induktoren klinisch relevante Verringerungen der Nirogacestat-Exposition zur Folge haben, die zu einer verminderten Wirksamkeit führen könnten. Eine Begleittherapie mit starken Induktoren von CYP3A4 (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Phenobarbital und Johanniskraut) und mittelstarken CYP3A4-Induktoren (z. B. Efavirenz und Etravirin) ist daher zu vermeiden. Bei Patienten, für die CYP3A4-Induktoren indiziert sind, sollten alternative Wirkstoffe mit einem geringeren Enzyminduktionspotenzial ausgewählt werden.

Wirkung von säuresenkenden Wirkstoffen

Nirogacestat verfügt über eine pH-abhängige Löslichkeit, wobei die Löslichkeit bei pH-Werten über 6.0 erheblich verringert ist. Die Wirkungen von säuresenkenden Wirkstoffen (d. h. H₂-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer und Antiazida) auf die Nirogacestat-Expositionen sind nicht in einer klinischen Studie untersucht worden, jedoch kann die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel die Bioverfügbarkeit von Nirogacestat reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ogsiveo mit Protonenpumpenhemmern und H₂-Blockern wird nicht empfohlen. Falls jedoch die gleichzeitige Anwendung mit säuresenkenden Wirkstoffen nicht vermeidbar ist, können Ogsiveo und Antianzida zeitlich gestaffelt werden, indem Ogsiveo 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach dem Antiazidum eingenommen wird.

Wirkungen von Nirogacestat auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP-Substrate

Eine Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gesunden Probanden, in der die Wirkungen von mehreren Gaben Nirogacestat bei einer Dosis von 95 mg einmal täglich auf die Exposition des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam untersucht wurden, ergab einen 1,3-fachen Anstieg der C_{max} von Midazolam und einen 1,6-fachen Anstieg der AUC von Midazolam. Die Wirkung der klinischen Dosis Nirogacestat (150 mg zweimal täglich) auf die Midazolam-Exposition ist nicht untersucht worden und kann davon abweichen. Ogsiveo sollte nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Substraten angewendet werden, die enge therapeutische Indizes aufweisen (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Digitoxin, Warfarin, Carbamazepin).

Da keine Studie zur Untersuchung der Wirkung von Nirogacestat auf die systemische Exposition von steroidalen Kontrazeptiva durchgeführt wurde, ist nicht bekannt, ob Nirogacestat die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva verringert. Gebärfähige Frauen müssen hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Nirogacestat ein Induktor von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2B6 sein kann und insofern das Risiko besteht, dass Nirogacestat eine verringerte Exposition von Substraten dieser Enzyme verursachen kann. Wenn Substrate von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2B6 zusammen mit Ogsiveo angewendet werden, sollte beurteilt werden, ob die Wirksamkeit des Substrats verringert ist; zur Aufrechterhaltung optimaler Plasmakonzentrationen ist möglicherweise eine Dosisanpassung des Substrats erforderlich.

Arzneistofftransportsysteme

Eine Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit einer Einzeldosis bewies, dass Nirogacestat die Exposition des P-gp-Substrats Dabigatran nicht beeinflusste, was belegt, dass keine klinisch relevante P-gp-Inhibition durch Nirogacestat stattfindet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung mit Ogsiveo eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Es ist nicht bekannt, ob Nirogacestat die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva verringert. Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein nicht-hormonelles Intrauterinpessar) oder zwei zusätzliche Verhütungsmethoden, einschließlich einer Barrieremethode, anzuwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, ihren Arzt sofort bei Bekanntwerden einer oder bei

Verdacht auf eine Schwangerschaft zu informieren, und müssen die Einnahme von Ogsiveo bei Eintreten einer Schwangerschaft beenden. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Ogsiveo-Dosis keine Eizellen (Oozyten) spenden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Ogsiveo-Dosis hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Männliche Patienten sollten während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Ogsiveo-Dosis kein Sperma spenden.

Schwangerschaft

Auf Grundlage von tierexperimentellen Studien und des Wirkmechanismus von Ogsiveo kann das Arzneimittel bei Verabreichung an eine schwangere Frau den Fetus schädigen. Ogsiveo ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3). Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Einleitung der Ogsiveo-Behandlung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Schwangerschaftstests während der Behandlung mit Ogsiveo sollten für Frauen im gebärfähigen Alter, bei denen Amenorrhö vorliegt, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten über das potenzielle Risiko für einen Fetus aufgeklärt werden. Wenn eine Patientin während der Einnahme von Ogsiveo schwanger wird, muss die Behandlung abgesetzt werden. In der DeFi-Studie wurde über einen Spontanabort von einer Frau berichtet, die während der Behandlung mit Nirogacestat schwanger wurde.

Stillzeit

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Nirogacestat oder die zugehörigen Metaboliten in die Milch von Menschen oder Tieren übergeht oder sich auf gestillte Kinder oder auf die Milchproduktion auswirken. Wegen der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Kindern dürfen Frauen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

An Menschen wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. Die Wirkung von Ogsiveo auf die Fertilität bei Menschen ist nicht bekannt. Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ogsiveo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da bei Patienten, die Nirogacestat einnehmen, Ermüdung und Schwindelgefühl auftreten können (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten mit diesen Nebenwirkungen beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhö (85 %), Ausschlag (65 %), Funktionsstörungen der Eierstöcke bei gebärfähigen Frauen (60 %), Übelkeit (59 %), Ermüdung (50 %), Hypophosphatämie (50 %), Kopfschmerz (40 %) und Stomatitis (40 %).

Die am häufigsten gemeldete schwerwiegende Nebenwirkung war eine Funktionsstörung der Eierstöcke (vorzeitige Menopause, 3 %). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen waren Diarrhö (16 %) und Hypophosphatämie (13 %).

Bei 19 % der Patienten wurde Nirogacestat aufgrund einer Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten, waren Diarrhö (5 %), Funktionsstörungen der Eierstöcke (5 %) und erhöhte ALT (3 %).

Die Häufigkeit einer Unterbrechung der Nirogacestat-Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen betrug 59 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Behandlungsunterbrechung führten, waren Diarrhö (11 %), makulo-papulöser Ausschlag (10 %), Hypophosphatämie (6 %) und Übelkeit (5 %).

Die Häufigkeit einer Nirogacestat-Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen betrug 44 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zur Dosisreduktion führten, waren Diarrhö (9 %), makulo-papulöser Ausschlag (6 %), Stomatitis (3 %) und Hypophosphatämie (3 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf Gesamthäufigkeiten von Nebenwirkungen jeglicher Ursache, festgestellt bei 88 Patienten in klinischen Studien, die über eine mediane Dauer von 21,5 Monaten Nirogacestat 150 mg zweimal täglich erhielten.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit gemäß folgender Konvention geordnet: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1 000, <1/100), selten (>1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig	Häufig
	Stomatitis ^a	Sehr häufig	Häufig
	Mundtrockenheit	Sehr häufig	--
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^b	Sehr häufig	Häufig
	Alopezie	Sehr häufig	--
	Follikulitis	Sehr häufig	Häufig
	Hidradenitis	Häufig	Häufig
	Trockene Haut	Sehr häufig	--
	Pruritis	Sehr häufig	--
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	Basalzellkarzinom	Häufig	--
	Plattenepithelkarzinom	Häufig	--
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie	Sehr häufig	Sehr häufig
	Hypokaliämie	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	--
	Schwindelgefühl	Sehr häufig	--
Untersuchungen	Proteinurie	Sehr häufig	--
	Glykosurie	Sehr häufig	--
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Sehr häufig	--
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierentubuluserkrankung	Häufig	--

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade	Grad 3–4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Knochenfraktur ^d	Häufig	--
Leber- und Gallenerkrankungen	ALT erhöht	Sehr häufig	Häufig
	AST erhöht	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Funktionsstörung der Eierstöcke ^e	Sehr häufig	--
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	--
	Infektion der oberen Atemwege ^f	Sehr häufig	--
	Dyspnoe	Sehr häufig	--
	Epistaxis	Sehr häufig	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Sehr häufig	Häufig
	Grippeähnliche Erkrankung	Sehr häufig	--

^a Stomatitis umfasst Stomatitis, Mundulzeration, Mundschmerzen und Schmerzen im Oropharynx.

^b Ausschlag umfasst makulo-papulären Ausschlag, Dermatitis akneiform, Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und papulöser Ausschlag.

^c Plattenepithelkarzinom umfasst Plattenepithelkarzinom der Haut und Plattenepithelkarzinom.

^d Knochenfraktur umfasst Fraktur, Fraktur des Fußes, Fraktur der Hand, Radiusfraktur, Fraktur der Hüfte und Rippenfraktur.

^e Funktionsstörung der Eierstöcke umfasst Nachlassen der ovariellen Funktion, vorzeitige Menopause, Amenorrhö, Oligomenorrhö, menstruelle Unregelmäßigkeit, Dysmenorrhö, heftige Menstruationsblutung, vulvovaginale Trockenheit, Hitzewallung, erniedrigter Anti-Müller-Hormonspiegel (AMH) und erhöhtes follikelstimulierendes Hormon (FSH).

^f Infektion der oberen Atemwege umfasst Infektion der oberen Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege, akute Sinusitis und Sinusitis.

-- bedeutet, dass keine Fälle gemeldet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die nachstehend beschriebenen Daten zeigen die Ergebnisse der randomisierten, doppelt verblindeten Phase-III-DeFi-Studie bei Patienten mit Desmoidtumoren, die 150 mg BID Nirogacestat (N=69) oder Placebo (N=72) zweimal täglich erhielten.

Diarrhö

In dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie wurde Diarrhö bei 84 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten und bei 35 % der Patienten, die das Placebo erhielten, berichtet. Grad-3-Ereignisse traten bei 16 % bzw. 1 % der Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4). Diarrhö Grad ≤ 2 klang bei 74 % der Patienten ab, die weiterhin mit Nirogacestat behandelt wurden. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Diarrhö bei den mit Nirogacestat behandelten Patienten betrug 9 Tage (Bereich 2 bis 234 Tage). Unter den Patienten, die Nirogacestat erhielten, führte Diarrhö bei 10 % zu einer Dosisreduktion und bei 7 % zum Behandlungsabbruch.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Es wurde berichtet, dass in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie dermatologische Reaktionen eine höhere Inzidenz bei mit Nirogacestat behandelten Patienten hatten als bei Patienten, die das Placebo erhielten; dazu gehörten makulo-papulärer Ausschlag (32 % bzw. 6 %), Hidradenitis (9 % bzw. 0 %) und Follikulitis (13 % bzw. 0 %) (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Dauer bis zum Auftreten von Ausschlag-Fällen betrug 22 Tage (Bereich 2 bis 603 Tage). Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes führten bei 9 % der mit Nirogacestat behandelten

Patienten zu einer Dosisreduktion, darunter makulo-papulärer Ausschlag bei 4 % und Hidradenitis bei 3 %. Makulo-papulärer Ausschlag führte bei 1 % zum Behandlungsabbruch.

Funktionsstörung der Eierstöcke

In dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie wurde bei 75 % der gebärfähigen Frauen, die Nirogacestat erhielten, über Funktionsstörungen der Eierstöcke (definiert als Nachlassen der ovariellen Funktion, vorzeitige Menopause, Amenorrhö, Oligomenorrhö und Menopause) berichtet, während bei den Patientinnen, die das Placebo erhielten, keine Fälle gemeldet wurden. Es gab drei schwerwiegende Reaktionen von Funktionsstörungen der Eierstöcke; bei allen handelte es sich um vorzeitige Menopause, was 11 % aller Teilnehmerinnen, die Funktionsstörungen der Eierstöcke meldeten, entspricht. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Funktionsstörungen der Eierstöcke betrug 8,9 Wochen (Bereich 1 Tag bis 54 Wochen), und die gesamte mediane Dauer betrug 18,9 Wochen (Bereich 11 Tage bis 215 Wochen). Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei 79 % der gebärfähigen Frauen während der Behandlung abgeklungen waren.

Nachbeobachtungsinformationen liegen mit Ausnahme von zwei für alle 27 Patientinnen vor. Es wurde berichtet, dass die Funktionsstörungen der Eierstöcke bei allen gebärfähigen Frauen, für die Daten vorliegen, abgeklungen waren. Die mediane Dauer bis zum Abklingen nach dem Absetzen von Nirogacestat betrug 10,9 Wochen (Bereich 4 bis 18 Wochen). Die Wirkungen von Nirogacestat auf die Fertilität sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde zwischen Nirogacestat und dem Serumspiegel von follikelstimulierendem Hormon (FSH), wobei sich der FSH-Spiegel linear zu ansteigenden Serumkonzentrationen von Nirogacestat erhöhte.

Elektrolytanomalien

Elektrolytanomalien wurden in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie bei mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet, darunter Hypophosphatämie (43 %) und Hypokaliämie (12 %), und bei 7 % bzw. 1 % der Patienten, die das Placebo erhielten. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Hypophosphatämie und Hypokaliämie betrug 15 Tage (Bereich 1 Tag bis 833 Tage) bzw. 15 Tage (Bereich 1 Tag bis 57 Tage). Ereignisse einer Hypophosphatämie und Hypokaliämie Grad 3 traten bei 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten und bei keinen der Patienten, die das Placebo erhielten, auf (siehe Abschnitt 4.4). Hypophosphatämie und Hypokaliämie führten zu einer Dosisreduktion bei 4 % bzw. 1 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten. Unter den Patienten, die Nirogacestat erhielten, führte Hypophosphatämie bei 1 % zum Behandlungsabbruch.

Anomalien der Leberwerte

Anstiege der ALT- und AST-Werte wurden bei 19 % bzw. 17 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie gemeldet, gegenüber 8 % bzw. 11 % bei den Patienten, die das Placebo erhielten. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von ALT- und AST-Anstiegen betrug 22 Tage (ALT: Bereich 8 bis 924 Tage; AST: Bereich 1 Tag bis 1 023 Tage). Anstiege der ALT und AST von Grad 3 ($> 5 \times \text{ULN}$) traten bei 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten und bei 1 % im Placebo-Arm auf (siehe Abschnitt 4.4). Unter den Patienten, die Nirogacestat erhielten, führten ALT- und AST-Anstiege bei 1 % zu einer Dosisreduktion. Anstiege der ALT- und AST-Werte führten zum Behandlungsabbruch bei 4 % bzw. 3 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten.

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Nichtmelanozytäre Hautkrebserkrankungen wurden in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie bei den mit Nirogacestat behandelten Patienten mit höherer Inzidenz als bei den Patienten, die das Placebo erhielten, berichtet, darunter Plattenepithelkarzinom (3 % bzw. 0 %) und Basalzellkarzinom (1 % bzw. 0 %), wobei ein Patient beide Arten von nichtmelanozytärem Hautkrebs meldete (siehe Abschnitt 4.4). Weitere zwei Fälle von nichtmelanozytärem Hautkrebs wurden außerhalb des doppelt verblindeten Zeitraums der DeFi-Studie berichtet.

Wirkung auf den proximalen Nierentubulus

Glykosurie und Proteinurie wurden in dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie bei 52 % bzw. 46 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1 % bzw. 39 % bei den

Patienten, die das Placebo erhielten. Die mediane Dauer bis zum Einsetzen von Glykosurie und Proteinurie betrug 85 Tage (Bereich 55 bis 600 Tage) bzw. 72 Tage (Bereich 38 bis 937 Tage). Ein Patient in der DeFi-Studie meldete eine Erkrankung des Nierentubulus mit erhöhter Ausscheidung von Harnsäure, Glucose und Phosphat im Urin, jedoch ohne eine übermäßige Ausscheidung von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht (Beta2-Mikroglobulin) oder eine veränderte Nierenfunktion. Das Ereignis wurde mittels Dosisreduktion behandelt.

Knochenfraktur

In dem doppelt verblindeten Zeitraum der DeFi-Studie wurden Knochenfrakturen bei 6 % der mit Nirogacestat behandelten Patienten berichtet, während bei Patienten, die das Placebo erhielten, keine Knochenfrakturen gemeldet wurden. Alle gemeldeten Knochenfrakturen waren nicht schwerwiegend und entsprachen Grad 1 oder 2. Die mediane Dauer bis zum ersten Einsetzen von Knochenfrakturereignissen bei den mit Nirogacestat behandelten Patienten betrug 125 Tage (Bereich 1 Tag bis 739 Tage). Knochenfrakturereignisse führten bei keinem der mit Nirogacestat behandelten Patienten zu einer Dosisreduktion oder zum Behandlungsabbruch.

Kinder und Jugendliche

Epiphysenerkrankungen, die sich als Erweiterung der Epiphysenfuge äußerten, wurden bei 4 von 26 (15 %) der Kinder und Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen berichtet, die außerhalb der DeFi-Studie mit Nirogacestat behandelt wurden. Die Ereignisse umfassten Epiphyseolyse, Fraktur der Hüfte, Epiphysenerkrankung und Osteonekrose. Alle vier pädiatrischen Patienten waren im Alter zwischen 11 und 12 Jahren. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Es wird erwartet, dass die Symptome einer Ogsiveo-Überdosierung einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen entsprechen, darunter möglicherweise Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hypophosphatämie, erhöhte Transaminasen und Epistaxis.

Behandlung von Überdosierung

Aufgrund des hohen Maßes der Proteinbindung wird nicht davon ausgegangen, dass Ogsiveo bei Patienten mit normalen Serum-Proteinwerten dialysierbar ist. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Ogsiveo ausgesetzt werden und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisches Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX81

Wirkmechanismus

Nirogacestat ist ein reversibler und nicht-kompetitiver Inhibitor der Gamma-Sekretase, der die proteolytische Aktivierung des Notch-Rezeptors blockiert.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkungen der Nirogacestat-Konzentration auf die Verlängerung des QTc-Intervalls wurden mit einer modell-basierten Analyse vorhergesagt. Die 90%-Konfidenzintervalle für die vorhergesagte mittlere Veränderung von QTcF lagen bei dem erwarteten $C_{\max}$ bei supratherapeutischen Dosen unter 10 ms. Daher ist keine klinisch signifikante Verlängerung des QTcF-Intervalls mit der therapeutischen Dosierung von Ogsiveo assoziiert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die DeFi-Studie war eine internationale, multizentrische, randomisierte (1:1), doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren. Patienten mit histologisch bestätigten Desmoidtumoren, die innerhalb der 12 Monate vor dem Screening um $\geq 20\%$ (gemessen nach RECIST v1.1) fortgeschritten waren und bei denen die fortgesetzte Progression kein unmittelbares signifikantes Risiko für den Patienten darstellte, kamen für die Studienteilnahme infrage. Die Randomisierung wurde nach Lokalisation(en) der Zieltumoren (intraabdominell bzw. extraabdominell) stratifiziert. Patienten mit mehreren Zieltumoren sowohl an der intraabdominellen als auch der extraabdominellen Lokalisation wurden als intraabdominell klassifiziert. Die Patienten erhielten in 28-Tages-Zyklen zweimal täglich 150 mg orales Nirogacestat oder Placebo bis zum Eintreten von Progression, Tod oder inakzeptabler Toxizität. Die primäre Wirksamkeitsmessgröße war das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS). Die Progression wurde radiografisch mittels RECIST v1.1 durch eine verblindete, unabhängige zentrale Bildgebungsprüfung bestimmt oder vom Prüfarzt klinisch bewertet und durch eine verblindete, unabhängige zentrale Prüfung oder Tod aus beliebigem Grund qualifiziert. Weitere Wirksamkeitsmessgrößen umfassten die objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR), Veränderung der Schmerzen gegenüber Baseline in Zyklus 10, Veränderung des Desmoidtumorspezifischen Symptomschweregrads gegenüber Baseline in Zyklus 10, Veränderung der Rollenfunktion und körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber Baseline in Zyklus 10 und die Veränderung der Gesamtlebensqualität gegenüber Baseline in Zyklus 10. Die Schmerzen wurden anhand des 7-Tages-Durchschnitts von Frage 3 (d. h. stärkste Schmerzen) aus dem Brief Pain Inventory (BPI) in der Kurzform (Short Form, SF). Der Desmoidtumor-spezifische Symptomschweregrad und die körperliche Funktionsfähigkeit wurden mit der GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODESS) gemessen.

Insgesamt wurden 142 Patienten randomisiert: 70 zu Nirogacestat und 72 zum Placebo. Insgesamt betrug das mediane Alter 34 Jahre (Bereich: 18 bis 76); 4 % waren 65 Jahre oder älter; 65 % waren weiblich; die ethnische Herkunft: 83 % hellhäutig, 6 % schwarz, 3 % asiatisch und 8 % andere; 73 % hatten einen ECOG-Leistungsstatus (performance status, PS) von 0, 27 % hatten einen ECOG-PS von 1 und < 1 % hatten einen ECOG-PS von 2. 23 % der Patienten hatten eine intraabdominelle Erkrankung oder eine sowohl intra- als auch extraabdominelle Erkrankung, und 77 % hatten nur eine extraabdominelle Erkrankung. Bei 41 % der Patienten lag eine Erkrankung mit mehreren Herden und bei 59 % eine Erkrankung mit einem Herd vor. Von 105 Patienten mit bekanntem somatischen Tumor-Mutationsstatus wiesen 81 % eine *CTNNB1*-Mutation und 21 % eine *APC*-Mutation auf. Bei 17 % der Patienten lag eine Familienanamnese von familiärer adenomatöser Polypose (FAP) vor. 23 % der Patienten hatten keine vorherige Therapie erhalten und 44 % hatten ≥ 3 vorherige Therapielinien erhalten. Die vorherige Therapie umfasste systemische Therapie (61 %), Operation (53 %) und Strahlentherapie (23 %). 36 % der Patienten waren zuvor mit Chemotherapie behandelt und 33 % wurden mit einem Tyrosinkinasehemmer vorbehandelt worden. 55 % hatten bei Baseline bei Frage 3 (stärkste Schmerzen) im BPI-SF einen Score von ≥ 2 .

Die Wirksamkeitsergebnisse bei der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, sind unten dargestellt. Die Verbesserungen von PFS und ORR waren zugunsten von Nirogacestat, und zwar unabhängig von den Baseline-Charakteristika, einschließlich Tumorlokalisierung und Art der vorherigen Therapien.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit fortschreitenden Desmoidtumoren gemäß RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Progressionsfreies Überleben		
Anzahl (%) der Patienten mit dem Ereignis	12 (17)	37 (51)
Radiografische Progression ^a	11 (16)	30 (42)
Klinische Progression ^a	1 (1)	6 (8)
Tod	0	1 (1)
Median (Monate) (95%-KI) ^b	NE (NE, NE)	15,1 (8,4; NE)
Hazard-Ratio (95%-KI)	0,29 (0,15; 0,55)	
P-Wert ^c	< 0,001	
Objektive Ansprechrates (objective response rate, ORR) ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95%-KI ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
P-Wert ^e	< 0,001	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; CR: vollständiges Ansprechen (complete response) ; ORR: objektive Ansprechrates (objective response rate); PR: partielles Ansprechen (partial response); NE: nicht erreicht

^a Durch verblindete, unabhängige zentrale Prüfung beurteilt.

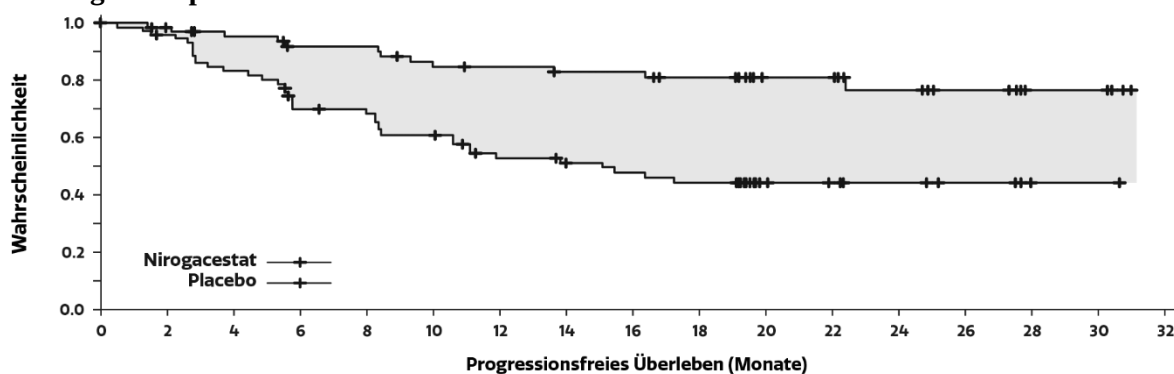
^b Mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

^c Der P-Wert stammte aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test.

^d Bestimmt mit der exakten Methode auf Basis von Binomialverteilung.

^e Der P-Wert stammte aus einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS



Anz. gefährdeter Teilnehmer

Nirogacestat	70	63	56	52	52	47	46	44	44	41	26	26	17	12	4	4	0
Placebo	72	67	58	47	45	40	32	29	27	25	10	8	6	4	1	1	0

Hinweis: Medianwert und 95 %-Konfidenzintervalle wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen im Nirogacestat-Arm konnte die Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Dauer bis zur Progression nicht bewertet werden.

Behandlungsergebnisse aus Patientenperspektive

Die PFS-Ergebnisse wurden durch die Veränderung der vom Patienten berichteten stärksten Schmerzen gegenüber Baseline unterstützt und waren in Zyklus 10 zugunsten des Nirogacestat-Arms (-1,6 gegenüber -0,2; mittlere LS-Differenz: -1,3; 95%-Konfidenzintervall: -2,1 bis -0,6; $p < 0,001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ogsiveo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Weichgewebssarkom gewährt. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Spitzenkonzentrationen von Nirogacestat werden etwa 1,5 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Nirogacestat nach der oralen Gabe beträgt ungefähr 19,2 % (Bereich: 16,2 % bis 24,3 %).

Verteilung

Der Blut-Plasma-Quotient wird beim Menschen auf ungefähr 0,5 geschätzt. Die Serum-Proteinbindung beträgt *in vitro* ungefähr 99,6 %. Nirogacestat wird stark sowohl an humanes Serumalbumin als auch an saures α -1-Glykoprotein gebunden, wobei die Affinität bei saurem α -1-Glykoprotein größer ist. Auf Basis der Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wurde das scheinbare orale Verteilungsvolumen von Nirogacestat bei Patienten mit Desmoidtumoren auf 1430 Liter geschätzt.

Biotransformation

Nirogacestat wird weitgehend hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Das Wissen über *in vivo* vorkommende wichtige oder aktive Metaboliten ist aufgrund der Einschränkungen bei der Erkennung von nicht radiomarkierten Metaboliten begrenzt. Zahlreiche Metaboliten mit geringerem Anteil wurden in der Zirkulation und in Exkreten festgestellt.

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis von radiomarkiertem Nirogacestat bei gesunden Probanden fanden sich ungefähr 65 % der Dosis innerhalb von 13 Tagen nach der Gabe wieder; 38 % werden im Stuhl eliminiert, 17 % werden im Urin eliminiert, und 10 % der Markierung fanden sich in der Ausatemluft wieder. Von einer verabreichten Dosis Nirogacestat in unveränderter Form fanden sich im Urin weniger als 0,01 % und im Stuhl weniger als 0,5 % wieder.

Gemäß der Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik in der Population mit Desmoidtumoren wird die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit auf ungefähr 23 Stunden geschätzt. Die scheinbare orale systemische Clearance beträgt ungefähr 45 Liter/Stunde.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition von Nirogacestat steigt mit eskalierenden Einzel- und Wiederholungsdosen, wobei proportionelle Anstiege im Dosisbereich 50–150 mg liegen.

Steady-State-Bedingungen werden nach wiederholter Gabe nach ungefähr 7 Tagen erreicht. Gemäß der Analyse der populationsbezogenen Pharmakokinetik wird das Akkumulationsverhältnis bei Patienten mit Desmoidtumor auf ungefähr 1,5 geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Nirogacestat wurde bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nach der Child-Pugh-Klassifikation untersucht. Die Nirogacestat-Gesamtexposition (AUC) wurde durch mäßige Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst, aber die Spitzenexposition ($C_{\max}$) wurde um 28 % verringert; das Verteilungsvolumen war höher und die Halbwertszeit länger.

Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen

Die Wirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Nirogacestat sind nicht in einer speziellen klinischen Studie untersucht worden. In einem PopPK-Modell wurde kein klinisch aussagefähiger Zusammenhang zwischen Nierenfunktionstests und der Pharmakokinetik von Nirogacestat beobachtet. Unter den 335 in der PopPK-Analysen eingeschlossenen Studienteilnehmern hatten zwei Patienten eine leichte und mäßige Nierenfunktionsstörung. In die PopPK-Analyse wurden keine Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunde wurden die meisten Toxizitäten mit Gamma-Sekretase-Inhibition assoziiert. Zu den Auswirkungen gehörten Atrophie der Eierstöcke, Veränderungen des Östruszyklus, verringerte Zellularität in darmassoziiertem lymphatischem Gewebe und verringerte Zellularität der mesenterialen Lymphknoten. In der Studie an Ratten wurde eine Verdickung der Wachstumsfuge beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich bei allen in der Studie an Ratten untersuchten Dosisstufen dosisabhängig chronische progressive Nephropathie, pulmonale Phospholipidose und Nekrose der Speicheldrüse. In der Studie an Hunden lagen behandlungsbedingte Auswirkungen im Darm, in der Milz, Gallenblase, Leber, Niere, in den Hoden und im Eierstock vor. Die Darm- und Leberbefunde gingen bei den meisten Hunden mit einer generalisierten Entzündung und assoziierten klinischen pathologischen Veränderungen einher. In den 3-monatigen oralen Toxizitätsstudien mit Ratten und Hunden wurde keine höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Auswirkung (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) identifiziert. Die niedrigste Dosis in der Studie an Ratten betrug 5 mg/kg/Tag (humanäquivalente Dosis 50 mg/Tag) und in der Studie mit Hunden 2 mg/kg/Tag (humanäquivalente Dosis 70 mg/Tag). Die systemischen Expositionen lagen auch unter den verabreichten humanen systemischen Expositionen (AUC): 150 mg Nirogacestat BID.

Kanzerogenität

Der Notch-Signalweg scheint sowohl eine onkogene als auch eine tumorsuppressive Funktion zu haben. Das karzinogene Potenzial von Nirogacestat wurde in einer 6-monatigen Studie mit transgenen rasH2-Mäusen untersucht. Bei Dosen bis zu 100 mg/kg/Tag wurde eine erhöhte Inzidenz von Hämangiosarkomen beobachtet. Bei 100 mg/kg/Tag lagen die systemischen Expositionen (AUC) unter (0,2-fach) denjenigen bei Menschen, denen 150 mg Nirogacestat BID verabreicht wurde. Das karzinogene Potenzial bei Ratten wurde nicht untersucht.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Nirogacestat verringerte die Fertilitätsindizes sowohl bei männlichen als auch weiblichen Ratten, was mit Atrophie der Eierstöcke, geringerem Hodengewicht und erniedrigter Spermienbeweglichkeit sowie Auswirkungen auf die Spermienmorphologie korrelierte. Darüber hinaus kam es in Fertilitätsstudien zu frühzeitigem Embryonenverlust. In einer vorläufigen Studie zur embryonalen/fetalen Entwicklung induzierte Nirogacestat signifikanten und dosisabhängigen Embryonenverlust, Fälle von frühzeitiger Resorption und vermindertes Gewicht bei überlebenden Embryonen. Diese Auswirkungen traten bei 20 mg/kg/Tag auf, was zu systemischen Expositionen unter (ungefähr 0,45-fach) humanen Expositionen nach Gabe von 150 mg Nirogacestat BID (siehe Abschnitt 4.4) führte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Macrogol-Polyvinylalkohol-graft-Copolymer (E1209)
Talkum
Titandioxid (E171)
Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) Typ 1/Mono-/Diglyceride (E471)
Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert (E1203)
Gelborange S (E110)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten

HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie mit 120 oder 180 Tabletten.

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten

Transparente PVC/PVDC-Blister mit Aluminium-Rückwand mit 14 Tabletten. Eine Packung enthält 56 Tabletten in 4 Blistern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Ogsiveo (Nirogacestat) in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Informationsprogramms,

einschließlich Kommunikationsmedien, Verbreitungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Informationsprogramm ist dazu gedacht, die In-utero-Exposition gegenüber Ogsiveo (Nirogacestat) und das daraus folgende potenzielle Risiko von embryo-fetaler Toxizität minimieren.

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ogsiveo (Nirogacestat) in den Verkehr gebracht wird, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die voraussichtlich Ogsiveo (Nirogacestat) verschreiben werden, folgende Informationsmaterialien zur Verfügung stehen/bereitgestellt werden:

- Informationsmaterial für Ärztinnen und Ärzte
- Patientenausweis

Informationsmaterial für Ärztinnen und Ärzte:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe:

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe sollte folgende Schlüsselemente enthalten:

- Bei Gabe an schwangere Frauen kann Nirogacestat zur Schädigung des Embryo/Fetus führen, einschließlich Embryonenverlust.
- Nirogacestat ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen und bei gebärfähigen Frauen, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden.
- Vor Beginn der Behandlung mit Nirogacestat muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und ein negatives Ergebnis aufweisen.
- Gebärfähige Frauen sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis Nirogacestat hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.
- Nirogacestat kann die Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva verringern.
- Die Patienten müssen angewiesen werden, mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpessar) oder zwei zusätzliche Empfängnisverhütungsformen, einschließlich einer Barrieremethode, anzuwenden.
- Gebärfähige Frauen sind vor dem Beginn der Behandlung mit Nirogacestat über das potenzielle Risiko einer embryofetalen Schädigung und die Anwendung geeigneter Empfängnisverhütungsmaßnahmen aufzuklären.
- Schwangerschaftstests während der Behandlung mit Nirogacestat sollten für gebärfähige Frauen, bei denen Amenorrhö vorliegt, in Betracht gezogen werden.
- Männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis Nirogacestat hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.
- Patienten sind anzuweisen, sofort ihren Arzt zu informieren, wenn Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht.
- Den Patienten muss der Patientenausweis ausgehändigt werden.

Patientenausweis:

Der Patientenausweis sollte folgende Schlüsselemente enthalten:

- Bei Anwendung während der Schwangerschaft kann Nirogacestat zur Schädigung des Embryo/Fetus führen, einschließlich Fetusverlust.

- Gebärfähige Patientinnen und Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Nirogacestat und für eine Woche nach der letzten Dosis hochwirksame Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.
 - Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, oder ein Mann mit einer Partnerin sind, die schwanger werden kann, müssen Sie mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpessar) oder zwei zusätzliche Empfängnisverhütungsformen, einschließlich einer Barrieremethode, anwenden.
 - Wenn Sie während der Behandlung mit Nirogacestat den Verdacht haben, schwanger zu sein, kontaktieren Sie sofort Ihren behandelnden Onkologen. Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Nirogacestat nicht anwenden.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller ist verpflichtet, wirksame Maßnahmen (d. h. Optimierung der Formulierung, des Fertigungsprozesses und/oder der Kontrollstrategie) zu entwickeln, um sicherzustellen, dass die Summe der Unreinheiten von ASYM-136911 und ASYM-136912 das akzeptable Aufnahmelimit von 1,5 µg/Tag nicht übersteigt, und die entsprechende Variation zur Umsetzung der Änderung(en) einzureichen und das Spezifikationslimit für die Freigabe und die Dauer der Haltbarkeit im fertigen Präparat auf höchstens 1,5 µg/Tag festzulegen.	3. Quartal 2027
Ein Fortschrittsbericht ist einzureichen.	3. Quartal 2026

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten
Nirogacestat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange S (E110). Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
120 Filmtabletten
180 Filmtabletten

5. ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Ganz schlucken. Nicht zerteilen, kauen oder zerstoßen.
Vor der Anwendung die Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1932/001 120 Filmtabletten
EU/1/25/1932/002 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ogsiveo 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 50 mg Tabletten
Nirogacestat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und E110. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette
120 Tabletten
180 Tabletten

5. ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Ganz schlucken.
Nicht zerteilen, kauen oder zerstoßen.
Vor der Anwendung die Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SpringWorks Therapeutics

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1932/001 120 Filmtabletten

EU/1/25/1932/002 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten
Nirogacestat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange S (E110). Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
56 Filmtabletten

5. ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Ganz schlucken. Nicht zerteilen, kauen oder zerstoßen.

Vor der Anwendung die Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1932/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ogsiveo 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten
Nirogacestat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten
Nirogacestat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose und Gelborange S (E110). Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
56 Filmtabletten

5. ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Ganz schlucken. Nicht zerteilen, kauen oder zerstoßen.

Vor der Anwendung die Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1932/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ogsiveo 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten
Nirogacestat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ogsiveo 50 mg Filmdabletten
Ogsiveo 100 mg Filmdabletten
Ogsiveo 150 mg Filmdabletten
Nirogacestat

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.8.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ogsiveo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?
3. Wie ist Ogsiveo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ogsiveo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ogsiveo und wofür wird es angewendet?

Ogsiveo ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Nirogacestat enthält; dieser hemmt ein Protein namens Gamma-Sekretase. Gamma-Sekretase-Inhibitoren behandeln Krebs durch Unterbindung der Aktivität bestimmter Proteine, die am Wachstum von Krebszellen beteiligt sind.

Ogsiveo wird bei Erwachsenen für die Behandlung von fortschreitenden Desmoidtumoren (Weichgewebetumoren, die sich in [faserigem] Bindegewebe bilden, normalerweise in Armen, Beinen oder im Bauch, und sich nicht auf andere Bereiche ausbreiten) angewendet. Es wird bei Erwachsenen angewendet, die eine Behandlung mit einem über den Mund oder als Injektion angewendeten Arzneimittel (systemische Therapie) benötigen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ogsiveo beachten?

Ogsiveo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Nirogacestat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind (siehe nachstehender Abschnitt zu Schwangerschaft).
- wenn Sie schwanger werden können und keine hoch wirksamen Empfängnisverhütungsmittel anwenden (siehe nachstehender Abschnitt zu Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen).
- wenn Sie stillen (siehe nachstehender Abschnitt zu Stillzeit).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ogsiveo einnehmen und wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, während Sie Ogsiveo einnehmen (siehe auch Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?):

- **Wenn Sie schweren Durchfall haben oder Durchfall, der länger als zwei Tage anhält** und auf keine Behandlung anspricht, beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels sofort und holen Sie ärztlichen Rat ein. Ihr Arzt kann die Behandlung mit Ogsiveo so lange aussetzen, bis Ihre Symptome sich bessern, Ihnen andere Arzneimittel geben, die Dosis verringern oder Sie anweisen, mehr Flüssigkeit zu sich zu nehmen.
- **Wenn Sie Ausschlag bekommen**, informieren Sie Ihren Arzt oder Ihre medizinische Fachkraft so bald wie möglich. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel zur Behandlung dieser Nebenwirkungen geben und/oder die Behandlung mit Ogsiveo aussetzen oder die Dosis verringern.
- **Probleme mit den Eierstöcken.** Symptome wie Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen, Vaginaltrockenheit und Veränderungen des Menstruationszyklus, einschließlich Unregelmäßigkeit oder Ausbleiben der Regelblutung, können auftreten. Diese Nebenwirkungen klangen bei den meisten Frauen noch während der Behandlung und bei allen Frauen, die die Einnahme von Ogsiveo beendeten, ab.

Untersuchungen:

- Ihr Arzt wird während der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Elektrolyte (Salze) und Leberfunktion zu kontrollieren.
- **Hautkrebs.** Bestimmte Arten von Hautkrebs mit der Bezeichnung Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom wurden bei Patienten, die Ogsiveo einnehmen, berichtet. Ihre medizinische Fachkraft sollte während der Behandlung mit Ogsiveo Ihre Haut regelmäßig untersuchen. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie neue oder veränderte Hautschädigungen haben, beispielsweise eine kleine weiße oder hautfarbene Erhebung, einen schuppigen roten Fleck, eine offene Wunde oder eine verkrustete oder leicht blutende Warze.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Ogsiveo nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren weiter, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Altersgruppe nicht erwiesen ist. Ogsiveo kann für das Knochenwachstum von Kindern im Wachstum schädlich sein.

Einnahme von Ogsiveo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Ogsiveo andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel, einschließlich pflanzlicher Heilmittel, einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Clarithromycin, Erythromycin – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Itraconazol, Ketoconazol, Fluconazol – zur Behandlung von schwerwiegenden Pilzinfektionen
- Cyclosporin, Tacrolimus – zur Verhinderung der Abstoßung von Transplantaten
- Fostamatinib – zur Behandlung einer geringen Anzahl an Blutplättchen
- Ritonavir, Atazanavir, Efavirenz und Etravirin – zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Diltiazem – zur Behandlung von Bluthochdruck und Schmerzen im Brustkorb
- Hormonelle Empfängnisverhütungsmittel (siehe nachstehender Abschnitt zu Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen)
- Rifampicin – zur Behandlung von Tuberkulose (TB)
- Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital – zur Behandlung von Epilepsie

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Präparat gegen Depression
- Midazolam – zur Anästhetisierung, Beruhigung oder Verminderung von Angstzuständen
- Digitoxin, Dofetilid – zur Behandlung von Herzerkrankungen oder Korrektur von unregelmäßigem Herzschlag
- Warfarin – zur Blutverdünnung
- Säuresenkende Arzneimittel (kurzzeitig wirksame Arzneimittel wie Kalzium, Magnesium, Aluminium oder Bicarbonat, welche die Säure in Ihrem Magen neutralisieren). Diese können die Aufnahme von Ogsiveo beeinträchtigen und seine Wirkung verringern. Nehmen Sie Ogsiveo 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Einnahme des säuresenkenden Mittels ein.
- H2-Blocker (wie Famotidin und Cimetidin) und Protonenpumpenhemmer (wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol) – zur Verminderung der Säure im Magen. Diese können die Aufnahme von Ogsiveo beeinträchtigen und seine Wirkung verringern und dürfen während der Behandlung mit Ogsiveo nicht eingenommen werden.

Einnahme von Ogsiveo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Konsumieren Sie während der Einnahme von Ogsiveo weder Grapefruits noch Grapefruitsaft, da dies die Wahrscheinlichkeit und/oder den Schweregrad von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Schwangerschaft

Nehmen Sie Ogsiveo nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Wenn Sie schwanger werden können, wird Ihr Arzt vor dem Beginn der Ogsiveo-Behandlung kontrollieren, ob Sie schwanger sind. Außerdem werden während Ihrer Behandlung Schwangerschaftstests durchgeführt, wenn Ihre Regelblutung ausbleibt oder ungewöhnlich ist. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Wenn Sie schwanger sind, müssen Sie die Einnahme von Ogsiveo beenden. Ogsiveo kann das ungeborene Kind schädigen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, oder ein Mann sind und eine Partnerin haben, die schwanger werden kann, müssen Sie während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis mindestens eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (z. B. ein Intrauterinpeessar) oder zwei zusätzliche Empfängnisverhütungsformen, einschließlich einer Barrieremethode (z. B. Kondome in Kombination mit Spermizid), anwenden. Sprechen Sie mit Ihrer medizinischen Fachkraft über Empfängnisverhütungsmethoden, die für Sie geeignet sein können.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Ogsiveo in die Muttermilch übergeht. Sie dürfen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit

Auf Grundlage von Erkenntnissen aus tierexperimentellen Studien kann Ogsiveo die weibliche und männliche Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Es liegen keine Daten über die Fortpflanzungsfähigkeit bei Menschen vor.

Frauen, die schwanger werden können, dürfen während der Behandlung und für eine Woche nach der letzten Dosis Ogsiveo keine Eizellen (Oozyten) spenden.

Männliche Patienten dürfen während der Behandlung mit Ogsiveo und für eine Woche nach der letzten Dosis kein Sperma spenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ogsiveo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da jedoch bei Patienten, die Nirogacestat einnehmen, Ermüdung und Schwindelgefühl auftreten können, lassen Sie Vorsicht walten, wenn diese Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

Ogsiveo enthält Lactose

Ogsiveo enthält Lactose. Bitte nehmen dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Ogsiveo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz). Das heißt, dass Ogsiveo nahezu „natriumfrei“ ist.

Ogsiveo enthält Gelborange S (E110)

Ogsiveo enthält Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

3. Wie ist Ogsiveo einzunehmen?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Ogsiveo zweimal täglich: morgens eine Dosis und abends eine Dosis.

Einnahmen von Ogsiveo

- Schlucken Sie die ganze Tablette.
- Die Tablette darf nicht zerteilt, zerstoßen oder gekaut werden. Die Tablette kann mit den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.
- Konsumieren Sie während der Einnahme von Ogsiveo keine Grapefruits oder Grapefruitsaft.
- Wenn Ihr Arzt Sie angewiesen hat, ein säuresenkendes Arzneimittel einzunehmen, nehmen Sie Ogsiveo 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der Einnahme des säuresenkenden Arzneimittels ein (siehe Abschnitt 2: Einnahme von Ogsiveo zusammen mit anderen Arzneimitteln).

Wenn Sie eine größere Menge von Ogsiveo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Es ist möglich, dass Durchfall, Übelkeit, Erbrechen oder Nasenbluten bei Ihnen auftreten.

Wenn Sie die Einnahme von Ogsiveo vergessen haben

Lassen Sie die vergessene Dosis aus, und nehmen Sie die nächste Dosis zu gewohnter Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

- **Wenn Sie schweren Durchfall haben oder Durchfall, der länger als zwei Tage anhält und auf keine Behandlung anspricht, beenden Sie die Einnahme des Arzneimittels sofort und holen Sie ärztlichen Rat ein.** Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).
- **Wenn Sie Ausschlag, schmerzhafte Knötchen in der Leiste, den Achseln, am Gesäß oder unter den Brüsten oder Pickel an der Haarwurzel bekommen, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal so bald wie möglich.** Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Andere Nebenwirkungen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- wundte Stellen oder Schmerzen im Mund (Stomatitis)
- trockener Mund
- trockene Haut
- Jucken (Pruritus)
- Haarausfall (Alopezie)
- Entzündung der Haarfollikel (Follikulitis)
- niedrige Phosphat- und Kaliumwerte, in Blutuntersuchungen festgestellt (Hypophosphatämie und Hypokaliämie)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Veränderungen der Protein- und Zuckerwerte im Urin (Proteinurie und Glykosurie)
- Erhöhung der Anzahl einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie)
- ungewöhnliche Laborwerte für die Leberfunktion (Alaninaminotransferase [ALT] erhöht, Aspartataminotransferase [AST] erhöht)
- Probleme mit den Eierstöcken wie Hitzewallungen, Nachtschweiß, vaginale Trockenheit und Veränderungen des Menstruationszyklus, einschließlich unregelmäßiger oder ausbleibender Regelblutungen (ovarielle Toxizität)
- Husten
- Infektionen der oberen Atemwege (Nase und Hals)
- Schwierigkeiten beim Atmen (Dyspnoe)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Müdigkeit (Fatigue)
- grippeähnliche Symptome (influenzaähnliche Erkrankung)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- schmerzhafte Hauterkrankung, die Knötchen und Abszesse in Bereichen mit Schweißdrüsen wie Leiste und Achseln verursacht (Hidradentitis)
- Hautkrebs (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom). Die Symptome können eine weiße oder hautfarbene Erhebung, ein schuppiger roter Fleck, eine offene Wunde oder eine verkrustete oder leicht blutende Warze sein.
- Nierenprobleme (Nierentubuluserkrankung)
- Knochenbruch

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ogsiveo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Lagern Sie dieses Arzneimittel unter 25 °C.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ogsiveo enthält

Der Wirkstoff ist: Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Nirogacestat (als Nirogacestat-Dihydrobromid).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium und Magnesiumstearat.

Überzug: Macrogol-Polyvinylalkohol-graft-Copolymer (E1209), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) Typ 1/Mono-/Diglyceride (E471), Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert (E1203), Gelborange S (E110), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Siehe Abschnitt 2, „Ogsiveo enthält Lactose, Natrium und Gelborange S“.

Wie Ogsiveo aussieht und Inhalt der Packung

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten

Ogsiveo 50 mg Filmtabletten sind rund und orange mit der Prägung „50“ auf einer Seite und haben einen Durchmesser von 8 mm. Die Tabletten befinden sich in einer HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss und Schutzfolie mit 120 oder 180 Tabletten.

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten / Ogsiveo 150 mg Filmtabletten

Ogsiveo 100 mg Filmtabletten sind rund und hellorange mit der Prägung „100“ auf einer Seite und haben einen Durchmesser von 10 mm.

Ogsiveo 150 mg Filmtabletten sind oval und gelb-orange mit der Prägung „150“ auf einer Seite und sind 8,5 x 17,5 mm groß.

Die Tabletten befinden sich in Kartons mit 56 Filmtabletten in transparenten PVC/PVDC-Blisterpackungen mit 14 Tabletten pro Blisterpackung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.