

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur
Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur
Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 57,8 mg laktósa einhýdrat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur sólsetursgult FCF (E110).

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 115,7 mg laktósa einhýdrat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur sólsetursgult FCF (E110).

Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 173,5 mg laktósa einhýdrat.
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur sólsetursgult FCF (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, tvíkúptar, appelsínugular filmuhúðaðar töflur, 8 mm í þvermál, með „50“ ígreipt í aðra hliðina.

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, ljósappelsínugular filmuhúðaðar töflur, 10 mm í þvermál, með „100“ ígreipt í aðra hliðina.

Ogsiveo 150 mg filmhúðaðar töflur

Sporöskjulaga gular filmhúðaðar töflur, 8,5 mm á breidd, 17,5 mm á lengd, með „150“ ígreipt í aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ogsiveo sem einlyfjameðferð er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með ágeng desmoid-æxli sem krefjast altækrar meðferðar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja meðferð með Ogsiveo og fylgjast með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 150 mg af Ogsiveo tvisvar á dag, einn skammtur að morgni og einn skammtur að kvöldi. Ekki skal nota hærri skammt.

Meðferðarlengd

Ogsiveo meðferð skal haldið áfram þangað til sjúkdómurinn versnar eða eitúráhrif verða of mikil.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur af Ogsiveo gleymist skal sjúklingurinn ekki taka aukaskammt. Sjúklingurinn skal taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna valinna aukaverkana eru gefnar upp í töflu 1.

Ef aðrar alvarlegar aukaverkanir eða lífshættulegar aukaverkanir koma fram, skal gera hlé á notkun Ogsiveo þangað til aukaverkunin hefur minnkað að stigi ≤ 1 eða upphafsgildi. Aðeins skal hefja Ogsiveo meðferð aftur með 100 mg skammti tvisvar á dag og aðeins að undanagengnu vandlegu mati á væntanlegum ávinningi og líkum á því að aukaverkunin komi aftur fram. Rjúfa skal Ogsiveo meðferð varanlega ef alvarlegar eða lífshættulegar aukaverkanir koma aftur fram þegar meðferð með lægri skammtinum er hafin.

Aðlaga skal skammta ef eftirtaldar aukaverkanir koma fram hjá sjúklingum (stig vísa til aukaverkanaflokkunar Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna, „Common Terminology Criteria for Adverse Events“):

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana hjá sjúklingum sem nota Ogsiveo

Aukaverkun	Ráðlagðar breytingar
Niðurgangur	
3. stigs niðurgangur sem er viðvarandi í ≥ 3 daga þrátt fyrir fulla meðhöndlun	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til aukaverkunin gengur til baka á 1. stig eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
Húðviðbrögð	
3. stigs hársliðursbólga	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til aukaverkunin gengur til baka á 1. stig eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
3. stigs dröfnuörðuútbrot	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til aukaverkunin gengur til baka á 1. stig eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
3. stigs svitakirtlabólga	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til aukaverkunin gengur til baka á 1. stig eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
Raskanir á blóðsöltum	
3. stigs blóðfosfatlækkun sem er viðvarandi í ≥ 7 daga þrátt fyrir hámarks uppbótarmeðferð	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til aukaverkunin gengur til baka á 1. stig eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
3. stigs blóðkalíumlækkun þrátt fyrir hámarks uppbótarmeðferð	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til aukaverkunin gengur til baka á 1. stig eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
Truflun á lifrarstarfsemi	
Alanín amínótransferasi (ALAT) eða aspartat transamínasi (ASAT) ≥ 3 til 5 x efri eðlileg mörk (ULN)	Gera skal hlé á Ogsiveo meðferð þangað til ALAT, ASAT, eða bæði ganga til baka að < 3 x ULN eða upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með skammtinum 100 mg tvisvar á dag.
ALAT eða ASAT > 5 x ULN	Hætta skal Ogsiveo meðferð alfarið.
Aðrar aukaverkanir	
Bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð	Hætta skal Ogsiveo meðferð alfarið.

Sérstakir sjúklingahópar*Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem eru 65 ára eða eldri.

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

Notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ogsiveo hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára. Ekki skal nota Ogsiveo fyrir börn frá fæðingu að 2 ára aldri vegna mögulegrar hættu varðandi vöxt og þroska.

Þeim gögnum sem liggja fyrir er lýst í köflum 4.8 og 5.1, en ekki er hægt að ráðleggja neitt um skammtastærðir.

Lyfjagjöf

Ogsiveo er til inntöku.

Taka má töflurnar með mat eða milli máltíða. Ekki má brjóta, tyggja eða mylja töflurnar vegna þess að engin gögn liggja fyrir um aðrar leiðir til lyfjagjafar.

Sjúklingar skulu forðast neyslu greipaldina og greipaldinsafa meðan Ogsiveo er notað (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Konur sem geta orðið þungaðar, sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Brjóstgöng (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Niðurgangur

Greint var frá niðurgangi hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum sem fá niðurgang meðan á nirogacetat meðferð stendur og veita lyfjameðferð gegn niðurgangi. Í tilviki 3. stigs niðurgang sem varir í ≥ 3 daga þrátt fyrir hámarks lyfjameðferð, skal gera hlé á nirogacestat meðferð þangað til niðurgangurinn hefur gengið yfir að ≤ 1 . stigi eða upphafsgildi, en þá skal hún hafin aftur með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).

Húð og undirhúð

Greint hefur verið frá húðviðbrögðum, þ.m.t. dröfnuörðuútbrotum, hársliðursbólgu og svitakirtlabólgu hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til húðviðbragða meðan á meðferð stendur og í samræmi við klínískar ábendingar. Í tilviki 3. stigs húðviðbragða, skal gera hlé á nirogacestat meðferð þangað til viðbrögðin hafa gengið yfir að ≤ 1 . stigi eða upphafsgildi, en þá skal hún hafin aftur með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).

Eituráhrif á eggjastokka

Greint var frá eituráhrifum á eggjastokka hjá kvenkyns sjúklingum sem gátu orðið þungaðar, sem fengu nirogacestat (sjá kafla 4.8). Greint var frá eituráhrifum á eggjastokka, sem greindust á grundvelli óeðlilegra hormónagilda eða einkennum tíðahvarfa, hjá 75% kvenna sem gátu eignast börn sem fengu nirogacestat í DeFi rannsókninni. Greint hefur verið frá því að eituráhrif á eggjastokka gangi til baka hjá 79% kvenna sem geta orðið þungaðar meðan á meðferð stendur. Upplýsingar um eftirfylgni liggja fyrir um alla nema tvo af 27 sjúklingum; eftir að meðferð var hætt var greint frá því að eituráhrif á eggjastokka gengju til baka hjá öllum konum sem gátu orðið þungaðar þar sem gögn liggja fyrir (sjá kafla 4.8). Áhrif nirogacestats á frjósemi manna eru ekki þekkt. Á grundvelli dýrarrannsókna gæti frjósemi kvenna minnkað. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar um hættuna á eituráhrifum á eggjastokka áður en meðferð með nirogacestat er hafin. Fylgjast skal með breytingum á tíðahring sjúklinga eða einkennum estrógenskorts, þ.m.t. hitakófum, nætursvita og þurrki í leggöngum.

Raskanir á blóðsöltum

Greint hefur verið frá röskunum á blóðsöltum, þ.m.t. blóðfosfatlækkun og blóðkalíumlækkun, hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með fosfat- og kalíumgildum og veita uppbótarmeðferð eins og við á. Í tilviki 3. stigs blóðfosfatlækkunar sem er viðvarandi ≥ 7 daga þrátt fyrir hámarks uppbótarmeðferð, skal gera hlé á nirogacestatmeðferð þangað

til lækkunin hefur gengið til baka að ≤ 1 . stigi eða upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2). Í tilviki 3. stigs blóðkalíumlækkunar hversu lengi sem hún varir, þrátt fyrir hámarks uppbótarmeðferð, skal gera hlé á nirogacestatmeðferð þangað til lækkunin hefur gengið til baka að ≤ 1 . stigi eða upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með 100 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.2).

Breytingar á lifrarstarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun ALAT eða ASAT hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal reglulega með niðurstöðum prófana á lifrarstarfsemi. Í tilviki ALAT eða ASAT ≥ 3 til 5 x efri eðlilegra marka (ULN) skal gera hlé á nirogacestatmeðferð þangað til ALAT, ASAT eða bæði hafa gengið til baka að <3 x ULN eða að upphafsgildi, þá skal meðferð hafin aftur með 100 mg tvisvar á dag. Í tilviki ALAT eða ASAT > 5 x ULN, skal rjúfa nirogacestatmeðferð varanlega (sjá kafla 4.2).

Húðkrabbamein, önnur en sortuæxli

Greint hefur verið frá húðkrabbameinum, öðrum en sortuæxlum (grunnfrumukrabbameini og flöguþekjukrabbameini) hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat (sjá kafla 4.8). Framkvæma skal húðskoðun áður en nirogacestat meðferð hefst og reglulega meðan á nirogacestat meðferð stendur. Meðhöndla skal tilvik samkvæmt klínískum leiðbeiningum og halda má nirogacestat meðferð áfram án skammtabreytinga.

Eituráhrif á fóstur og fósturvísu – getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Nirogacestat getur valdið fósturskaða sé það gefið þungaðri konu (sjá kafla 4.6 og 5.3). Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlega hættu fyrir fóstur. Konur sem geta orðið þungaðar verða að skila neikvæðu þungunarprófi áður en nirogacestat meðferð hefst. Íhuga skal þungunarpróf meðan á nirogacestat meðferð stendur hjá konum sem geta orðið þungaðar ef tíðaleysi kemur fram. Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á nirogacestat meðferð stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur af nirogacestat er tekinn (sjá kafla 4.6). Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að láta heilbrigðisstarfsmann strax vita ef grunur er um þungun eða hún hefur verið staðfest, og hætta verður notkun lyfsins ef kona verður þunguð.

Ráðleggja skal karlkyns sjúklingum sem eru makar kvenna sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á nirogacestat meðferð stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammturinn af nirogacestat er tekinn (sjá kafla 4.6).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa (sjá kafla 2 og 6.1). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur sólsetursgult FCF (E110) (sjá kafla 2 og 6.1), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Nirogacestat er að mestu umbrotið af CYP3A4 og það er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp).

Lyf sem geta aukið blóðþéttni nirogacestats

Áhrif meðalöflugra og öflugra CYP3A4 hemla

Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf itraconazols (öflugs CYP3A4 hemils og P-gp hemils) 2,5-faldri aukningu á $C_{\max}$ nirogacestats og 8,2-faldri aukningu á AUC. Búast má við að samhliða gjöf meðalöflugra CYP3A4 hemla valdi einnig klínískt markverðri aukningu á útsetningu.

Þess vegna skal forðast notkun samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. clarithromycini, ketoconazoli til inntöku, itraconazoli) og meðalöflugum CYP3A4 hemlum (t.d. erythromycini og fluconazoli).

Íhuga skal aðra samhliða meðferð með lyfjum sem hafa engin eða sem minnst hamlandi áhrif á CYP3A4. Ef engir aðrir valkostir eru fáanlegir, skal strax gera hlé á Ogsiveo meðferð meðan öflugur eða meðalöflugur CYP3A4 hemill er gefinn.

Sjúklingar skulu forðast neyslu greipaldina og greipaldinsafa meðan Ogsiveo er notað, þar sem þau innihalda CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2).

Lyf sem geta dregið úr þéttni nirogacestats í sermi

Áhrif öflugra og meðalöflugra CYP3A4 örva

Áhrif CYP3A4 örva á útsetningu fyrir nirogacestati hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn. Reikna má með að meðalöflugir og öflugir örvar valdi klínískt marktækt minnkaðri útsetningu nirogacestats sem getur leitt til minnkaðrar virkni. Því skal forðast samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 örvum (t.d. carbamazepini, phenytoini, rifampicini, phenobarbitali og Jóhannesarurt) og meðalöflugum CYP3A4 örvum (t.d. efavirenzi og etravirini). Þegar ábending er fyrir notkun CYP3A4 örvandi lyfja hjá sjúklingi skal velja lyf með sem minnsta ensímörvandi virkni.

Áhrif sýruminnkandi lyfja

Leysni nirogacestats er háð sýrustigi, með talsvert minni leysni við pH hærra en 6,0. Áhrif lyfja sem draga úr sýru (t.d. H₂ viðtakablokkar, prótónpumpuhemlar og sýrubinndi lyf) á útsetningu fyrir nirogacestati hafa ekki verið metin í klínískri rannsókn, en samhliða notkun þessara lyfja getur þó dregið úr aðgengi nirogacestats. Samhliða notkun Ogsiveo og prótónpumpuhemla eða H₂ blokka er ekki ráðlögð. Ef ekki verður komist hjá samhliða notkun með sýruminnkandi lyfjum, má þó taka lyfin til skiptis, þannig að Ogsiveo sé gefið 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir töku sýrubindandi lyfja.

Áhrif nirogacestats á lyfjahvörf annarra lyfja

CYP hvarfefni

Rannsókn á milliverkunum lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem kannaði áhrif endurtekinna 95 mg skammta af nirogacestati einu sinni á dag á útsetningu fyrir midazolami, næmu hvarfefni CYP3A4, sýndi 1,3-falda aukningu $C_{\max}$ midazolams og 1,6-falda aukningu AUC midazolams. Áhrif af klínískum skammti af nirogacestati (150 mg tvisvar á dag) á útsetningu fyrir midazolami hafa ekki verið rannsökuð og gætu verið önnur. Ekki skal nota Ogsiveo samhliða CYP3A4 hvarfefnum sem hafa þröngt lækningalegt hlutfall (t.d. cyclosporin, tacrolimus, digitoxin, warfarin, carbamazepin).

Þar sem engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum nirogacestats á altæk hormónagetnaðarvarnalyf, er ekki vitað hvort nirogacestat dregur úr áhrifum altækra hormónagetnaðarvarnalyfja. Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

In vitro rannsóknir hafa sýnt að nirogacestat getur örvað CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6 og því er hætt á því að nirogacestat geti valdið minnkaðri útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma. Þegar hvarfefni CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6 eru gefin með Ogsiveo, skal meta minnkuð áhrif hvarfegnanna og þörf getur verið á því að aðlaga skammta hvarfegnins til þess að viðhalda æskilegri plasmáþéttu.

Lyfjaferjur

Ein rannsókn á milliverkunum stakra skammta af lyfjum sýndi að nirogacestat hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir dabigatrani, P-gp hvarfefnis, sem bendir til þess að nirogacestat hafi ekki klínískt markverð hamlandi áhrif á P-gp.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar og mönnum sem eiga maka sem geta orðið þungaðar að forðast þungun meðan Ogsiveo er notað (sjá kafla 4.4).

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ogsiveo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Ogsiveo (sjá kafla 4.4). Ekki er vitað hvort nirogacestat dregur úr virkni altækra hormónagetnaðarvarnalyfja. Ráðleggja skal sjúklingum að nota að minnsta kosti eina mjög örugga getnaðarvörn (t.d. lykkju) eða tvær samverkandi aðferðir til getnaðarvarna þar sem önnur er sæðishindrandi getnaðarvörn meðan á meðferð með Ogsiveo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Ogsiveo. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að láta heilbrigðisstarfsmenn vita af þungun eða grun um þungun og að þær skuli hætta notkun Ogsiveo ef þær verða þungaðar. Konur sem geta orðið þungaðar skulu ekki gefa egg (eggfrumur) meðan á meðferð með Ogsiveo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Ogsiveo.

Karlkyns sjúklingar sem eiga konu sem getur orðið þunguð sem maka skulu nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Ogsiveo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Ogsiveo (sjá kafla 4.4). Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð með Ogsiveo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Ogsiveo.

Meðganga

Á grundvelli upplýsinga úr dýratilraunum og verkunarmáta lyfsins, getur Ogsiveo valdið fósturskaða sé það gefið þungaðri konu. Ogsiveo má ekki gefa þunguðum konum (sjá kafla 4.3 og 5.3) Konur sem geta orðið þungaðar verða að skila neikvæðu þungunarprófi áður en meðferð með Ogsiveo hefst. Íhuga skal að framkvæma þungunarpróf meðan á meðferð með Ogsiveo stendur hjá konum sem geta orðið þungaðar komi tíðaleysi fram. Ráðleggja skal sjúklingum um mögulega hættu fyrir fóstur. Verði sjúklingur þungaður meðan á notkun Ogsiveo stendur skal hætta meðferð. Greint var frá fósturmissi hjá konu í DeFi rannsókninni, sem varð þunguð meðan hún fékk nirogacestat.

Brjóstagjöf

Engin gögn liggja fyrir um nirogcestat eða umbrotsefni þess í mjólk manna eða dýra, eða áhrif þess á börn á brjósti eða á mjólkurmyndun. Vegna hættunnar á alvarlegum aukaverkunum hjá barni á brjósti skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ogsiveo stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af Ogsiveo (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Frjósemisrannsóknir hafa ekki verið gerðar á mönnum. Áhrif Ogsiveo á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Á grundvelli niðurstaða úr dýrarannsóknnum, gæti frjósemi karla og kvenna verið skert (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ogsiveo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem þreyta og sundl geta komið fram hjá sjúklingum sem taka nirogacestat (sjá kafla 4.8), skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem fá þessar aukaverkanir þegar þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Algengustu aukaverknirnar eru niðurgangur (85%), útbrot (65%), eitúráhrif á eggjastokka hjá konum sem geta orðið þungaðar (60%), ógleði (59%), þreyta (50%), blóðfosfatlækkun (50%), höfuðverkur (40%) og munnbólga (40%).

Sú aukaverkun sem oftast var greint frá var eitúráhrif á eggjastokka (ótímabær tíðalok, 3%). Algengustu aukaverkanirnar voru niðurgangur (16%) og blóðfosfatlækkun (13%).

Meðferð með nirogacestati var hætt varanlega vegna aukaverkana hjá 19% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til meðferðarrofs voru niðurgangur (5%), eitúráhrif á eggjastokka (5%) og hækkað ALAT (3%).

Tíðni þess að hlé var gert á meðferð með nirogacestati vegna aukaverkana var 59%. Algengustu aukaverkanir sem urðu til þess að hlé var gert á meðferð voru niðurgangur (11%), dröfnuörðuútbrog (10%), blóðfosfatlækkun (6%) og ógleði (5%).

Tíðni skammtaminnkunar nirogacestats vegna aukaverkana var 44%. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til skammtaminnkunar voru niðurgangur (9%), dröfnuörðuútbrot (6%), munnbólga (3%) og blóðfosfatlækkun (3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Ef annað er ekki tekið fram er tíðni aukaverkana byggð á aukaverkunum af öllum orsökum hjá 88 sjúklingum sem voru útsettir fyrir 150 mg af nirogacestati tvisvar á dag í að miðgildi 21,5 mánuði í klínískum rannsóknum.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá

Líffærakerfi	Aukaverkun	Öll stig	3.-4. stigs
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar	Algengar
	Munnbólga ^a	Mjög algengar	Algengar
	Munnþurrkur	Mjög algengar	--
Húð og undirhúð	Útbrot ^b	Mjög algengar	Algengar
	Hártap	Mjög algengar	--
	Hársíðursbólga	Mjög algengar	Algengar
	Svitakirtlabólga	Algengar	Algengar
	Húðþurrkur	Mjög algengar	--
	Kláði	Mjög algengar	--
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Grunnfrumukrabbamein	Algengar	--
	Flöguþekjukrabbamein ^c	Algengar	--
Efnaskipti og næring	Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar
	Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar	--
	Sundl	Mjög algengar	--
Rannsóknarniðurstöður	Próteinmiga	Mjög algengar	--
	Sykurmiga	Mjög algengar	--

Líffærakerfi	Aukaverkun	Öll stig	3.-4. stigs
Blóð og eitlar	Eósinfíklager	Mjög algengar	--
Nýru og þvagfæri	Nýrnapipluröskun	Algengar	--
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Beinbrot ^d	Algengar	--
Lifur og gall	ALAT hækkun	Mjög algengar	Algengar
	ASAT hækkun	Mjög algengar	Algengar
Æxlunarfæri og brjóst	Eituráhrif á eggjastokka ^e	Mjög algengar	--
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Mjög algengar	--
	Sýking í efri öndunarvegum ^f	Mjög algengar	--
	Mæði	Mjög algengar	--
	Blóðnasir	Mjög algengar	--
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar	Algengar
	Inflúensulík einkenni	Mjög algengar	--

^a Munnbólga felur í sér munnbólgu, sáramyndun í munni, verki í munni og munnkoki.

^b Útbrot felur í sér dröfnuörðuútbrot, húðbólgu með örtum, útbrot, roðaútbrot, kláðaútbrot og nabbaútbrot.

^c Flöguþekjukrabbæin er bæði flöguþekjukrabbamein í húð og flöguþekjukrabbamein.

^d Beinbrot felur í sér beinbrot, fótubrot, handarbrot, sveifarbrott, mjaðmarbrot og rifbeinsbrot.

^e Eituráhrif á eggjastokka felur í sér ótímabæra eggjastokkabilun, ótímabær tíðahvörf, tíðaleysi, fátíðir, óreglulegar tíðir, tíðaprautir, miklar tíðablæðingar, þurrk í ytri kynfærum og leggöngum, hitasteypu, minnkað anti-Müllerian hormón (AMH) og aukið eggbússtýrihormón (FSH).

^f Sýkingar í efri öndunarvegi felur í sér sýkingar í efri öndunarvegi, veirusýkingar í efri öndunarvegi, bráða skútabólgu og skútabólgu.

-- Merkir að ekki var greint frá neinum tilvikum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Gögnin sem lýst er hér á eftir eru niðurstöður slembiröðuðu, tvíblindu, 3. fasa DeFi rannsóknarinnar á sjúklingum með desmoid-æxli sem voru meðhandlaðir með nirogacestat, 150 mg tvisvar á dag (N=69) eða lyfleysu (N=72) tvisvar á dag.

Niðurgangur

Í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar var greint frá niðurgangi hjá 84% sjúklinga sem fengu nirogacestat, samanborið við 35% sjúklinga sem fengu lyfleysu. 3. stigs tilvik komu fram hjá 16% og 1% sjúklinga, talið í sömu röð (sjá kafla 4.4). Niðurgangur sem var ≤ 2. stigs gekk til baka hjá 74% sjúklinga sem fengu nirogacestat meðferð. Miðgildi tíma frá upphafi niðurgangs hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat var 9 dagar (á bilinu 2 til 234 dagar). Niðurgangur leiddi til skammtalækkunar hjá 10% sjúklinga og meðferðarrofs hjá 7% sjúklinga sem fengu nirogacestat.

Húð og undirhúð

Í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar voru tilvik aukaverkana frá húð mun algengari hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; þ.m.t. dröfnuörðuútbrot (32% á móti 6%), svitakirtlabólga (9% á móti 0) og hársliðursbólga (13% á móti 0) (sjá kafla 4.4). Miðgildi tíma fram að aukaverkunum frá húð var 22 dagar (á bilinu 2 til 603 dagar). Aukaverkanir frá húð og undirhúð leiddu til skammtaminnkunar hjá 9% sjúklinga sem fengu nirogacestat, þ.m.t. dröfnuörðuútbrot hjá 4% og svitakirtlabólga hjá 3%. Dröfnuörðuútbrot leiddu til meðferðarrofs hjá 1% sjúklinga.

Eituráhrif á eggjastokka

Í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar greindu 75% kvenna sem geta orðið þungaðar og fengu nirogacestat frá eituráhrifum á eggjastokka (skilgreint sem eru ótímabær eggjastokkabilun, ótímabær tíðahvörf, tíðaleysi, fátíðir og tíðahvörf) samanborið við engar þeirra kvenna sem fengu lyfleysu. Fram komu þrjú tilvik alvarlegra aukaverkana vegna eituráhrifa á eggjastokka, öll ótímabær tíðahvörf, sem samsvarar því að 11% allra þátttakenda í rannsókninni greindu frá eituráhrifum á eggjastokka. Miðgildi

tíma þangað til að eituráhrif á eggjastokka komu fyrst fram var 8,9 vikur (á bilinu 1 dagur til 54 viknur), og miðgildi tímalengdar í heild var 18,9 vikur (á bilinu 11 dagar til 215 viknur). Greint hefur verið frá því að eituráhrif á eggjastokka hafi gengið til baka hjá 79% kvenna sem gátu orðið þungaðar meðan á meðferð stóð. Upplýsingar um eftirfylgni liggja fyrir um alla nema tvo af 27 sjúklingum og greint var frá því að eituráhrif á eggjastokka gengu til baka eftir að meðferð var hætt hjá öllum konum sem gátu orðið þungaðar, þar sem gögn liggja fyrir. Miðgildi tíma þangað til einkenni gengu til baka eftir að nirogacestat meðferð var hætt var 10,9 vikur (á bilinu 4 til 18 vikur). Áhrif nirogacestats á frjósemi eru ekki þekkt (sjá kafla 4.4). Samband milli útsetningar og svörunar greindist milli nirogacestats og eggbússtýrihormóns (FSH) í sermi, þar sem FSH jókst línulega með hækkaðri þéttni nirogacestats í sermi.

Raskanir á blóðsöltum

Greint var frá röskunum á blóðsöltum hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar, þ.m.t. blóðfosfatlækkun (43%) og blóðkalíumlækkun (12%) samanborið við 7% og 1% hjá þeim sem fengu lyfleysu, talið í sömu röð. Miðgildi tíma að fyrstu tilvikum blóðfosfatlækkunar var 15 dagar (á bilinu 1 til 833 dagar) og blóðkalíumlækkunar var 15 dagar (á bilinu 1 til 57 dagar). 3. stigs tilvik blóðfosfatlækkunar og blóðkalíumlækkunar komu fram hjá 3% sjúklinga sem fengu nirogacestat, samanborið við enga sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Blóðfosfatlækkun og blóðkalíumlækkun leiddu til skammtalækkunar hjá 4% og 1% sjúklinga sem fengu nirogacestat, talið í sömu röð. Blóðfosfatlækkun leiddi til meðferðarrofs hjá 1% sjúklinga sem fengu nirogacestat.

Truflanir á lifrarstarfsemi

Greint var frá hækkun ALAT hjá 19% og hækkun ASAT hjá 17% sjúklinga sem fengu nirogacestat í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar, samanborið við 8% og 11% sjúklinga sem fengu lyfleysu, talið í sömu röð. Miðgildi tíma fram að fyrstu tilvikum ALAT og ASAT hækkunar var 22 dagar (á bilinu 8 til 924 dagar fyrir ALAT og 1 til 1.023 dagar fyrir ASAT). 3. stigs hækkunir á ALAT og ASAT ($< 5 \times \text{ULN}$) komu fram hjá 3% sjúklinga sem fengu nirogacestat, samanborið við 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Hækkunir á ALAT og ASAT leiddu til skammtaminnkunar hjá 1% sjúklinga sem fengu nirogacestat, hækkun á ALAT leiddi til meðferðarrofs hjá 4% og hækkun á ASAT leiddi til meðferðarrofs hjá 3% sjúklinga sem fengu nirogacestat.

Húðkrabbamein, önnur en sortuæxli

Oftar var greint frá húðkrabbameinum, öðrum en sortuæxlum hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat en þeim sem fengu lyfleysu í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar, þ.m.t. flöguþekjukrabbameini (3% á móti 0) og grunnfrumukrabbameini (1% á móti 0), þar sem greint var frá hvoru tveggja hjá einum sjúklingi (sjá kafla 4.4). Til viðbótar var greint frá tveimur tilvikum af húðkrabbameini öðru en sortuæxli utan tvíblinda fasa DeFi rannsóknarinnar.

Áhrif á nærlægar nýrnáþíplur

Greint var frá sykurmigu hjá 52% og próteinmigu hjá 46% sjúklinga sem fengu nirogacestat í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar, samanborið við 1% og 39% þeirra sem fengu lyfleysu, talið í sömu röð. Miðgildi tíma þangað til sykurmiga kom fram var 85 dagar (á bilinu 55 til 600 dagar) og þangað til próteinmiga kom fram var 72 dagar (á bilinu 38 til 937 dagar). Einn sjúklingur í DeFi rannsókninni greindi frá sjúkdómi í nýrnáþíplum með auknum útskilnaði þvagsýru, glúkósa og fosfats í þvagi, en án umframseytis próteina með lítilli mólþyngd (beta2-míkróglóbúlín) eða einhverra breytinga á nýrnastarfsemi. Þetta tilvik var meðhöndlað með skammtaminnkun.

Beinbrot

Greint var frá beinbrotum hjá 6% sjúklinga sem fengu nirogacestat í tvíblindum fasa DeFi rannsóknarinnar, en hjá engum sjúklingum sem fengu lyfleysu. Öll tilvik beinbrota voru ekki alvarleg og af stigi 1 eða 2. Miðgildi tíma að fyrsta tilviki beinbrots hjá sjúklingum sem fengu nirogacestat var 125 dagar (á bilinu 1 til 739 dagar). Beinbrotstilvik leiddu hvorki til skammtaminnkunar né meðferðarrofs hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu nirogacestat.

Börn

Greint var frá röskun á vaxtarlínu, sem kom fram sem breikkun á vaxtarlínunni, hjá 4 af 26 (15%) barna með opna vaxtarlínu sem fengu nirogacestat utan DeFi rannsóknarinnar. Þessi tilvik voru meðal

annars kastlos, brot í mjaðmagrind, röskun á vaxtarlínu og beindrep. Allir 4 sjúklingarnir voru á bilinu 11 til 12 ára að aldri. Sjá upplýsingar um notkun fyrir börn í kafla 4.2.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og hættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Teikn og einkenni

Búast má við að einkenni Ogsiveo ofskömmtnunar séu í samræmi við lyfhrif þess og geti meðal annars verið niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðfosfatlækkun, hækkaðir transamínasir og blóðnasir.

Meðhöndlun ofskömmtnunar

Vegna mikillar próteinbindingar er ekki reiknað með að Ogsiveo skiljist út í skilun hjá sjúklingum með eðlileg próteingildi í blóði. Í tilvikum ofskömmtnunar skal hætta meðferð með Ogsiveo og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefnandi lyf, önnur æxlishefnandi lyf, ATC-flokkur: L01XX81.

Verkunarháttur

Nirogacestat er afturkræfur, ekki-samkeppnisblokki gamma seytisensíms (gamma secretase) sem hamlar virkjun Notch viðtaka með próteinleysingu.

Raflífeðlisfræði hjarta

Spáð var fyrir um áhrif nirogacetat þétni á lengingu QTc bils með greiningarlíkönun. 90% öryggisbil fyrir þá meðalbreytingu sem var spáð fyrir um á QTcF var undir 10 msek við það C_{max} sem reikna má með við stærri skammta en ráðlagðir eru. Því eru engin klínískt marktæk áhrif á lengingu QTcF bils tengd við ráðlagða skammta af Ogsiveo.

Verkun og öryggi

DeFi rannsóknin var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð (1:1), tvíblind, 3. fasa samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með ágeng desmoid-æxli. Sjúklingar með vefjafræðilega staðfest desmoid-æxli sem höfðu aukist um $\geq 20\%$ samkvæmt mælingum með RECIST v1.1 innan 12 mánaða frá skimun og þar sem áframhaldandi versnun sjúkdómsins olli ekki bráðri markverðri hættu fyrir sjúklinginn voru gjaldgengir í rannsókna. Slembiröðun var lagskipt eftir staðsetningu markæxlis (í eða utan kviðarhols). Sjúklingar með mörg markæxli staðsett bæði í og utan kviðarhols voru flokkaðir sem þeir væru með æxli innan kviðarhols. Sjúklingar fengu 150 mg nirogacestat eða lyfleysu til inntöku tvisvar á dag í 28 daga meðferðarlotum þangað til sjúkdómurinn versnaði, að andláti eða þangað til óásættanleg eituráhrif komu fram. Helsti mælikvarði á verkun var lifun án versunar sjúkdóms. Versnun var ákvörðuð með röntgenmyndun með RECIST v1.1 með blindaðri, sjálfstæðri miðlægrri myndgreiningu, eða metin klínískt af rannsakanda og staðfest með blindaðri sjálfstæðri miðlægrri rýni, eða með andláti af hvaða orsökum sem er. Viðbótar verkunarmælingar voru meðal annars hlutlægt svörunarhlutfall, breyting frá upphafsgildi fyrir verki við lotu 10, breyting frá upphafsgildi í alvarleika sértækra einkenna desmoid-æxla í lotu 10, og breyting frá upphafsgildi á

lífsgæðum í lotu 10. Verkir voru metnir sem 7 daga meðaltal af lið #3 (þ.e. verstu verkir) í stuttri verkjaskrá, styttri útgáfu (Brief Pain Inventory, BPI-SF). Alvarleiki sértækra einkenna desmoid-æxla og líkamleg virkni voru metin með skalanum GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Alls var 142 sjúklingum slembiraðað: 70 fengu nirogacestat og 72 fengu lyfleysu. Alls var miðgildi aldurs 34 ára (á bilinu 18 til 76); 4% voru 65 ára eða eldri, 65% voru kvenkyns, kynþáttur var 83% hvítir, 6% svartir, 3% asískir og 8% annar, 73% voru með færnis skor (ECOG performance status) 0, 27% voru með færnis skor 1 og <1% voru með færnis skor 2. Tuttugu og þrjú prósent sjúklinga var með sjúkdóm í kviðarholi eða bæði í og utan kviðarhols og 77% voru með sjúkdóm utan kviðarhols. Fjörutíu og eitt prósent sjúklinga var með fjölbreyðra sjúkdóm og 59% var með einhreiðra sjúkdóm. Af 105 sjúklingum með þekkta stöðu stökkbreytinga í líkamsfrumum æxlis voru 81% með *CTNNB1* stökkbreytingu og 21% með *APC* stökkbreytingu. Sautján prósent sjúklinga voru með fjölskyldusögu um ættgengt kirtilsepager (familial adenomatous polyposis, FAP). Tuttugu og þrjú prósent sjúklinga hafði ekki fengið meðferð áður og 44% höfðu áður fengið ≥ 3 meðferðarlotur. Fyrri meðferð var meðal annars altæk meðferð (61%), skurðaðgerð (53%), og geislameðferð (23%). Þrjátíu og sex prósent sjúklinga voru áður meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum og 33% voru áður meðhöndlaðir með týrósinínasahemli. Fimmtíu prósent voru með ≥ 2 stig á BPI-SF lið 3 (verstu verkir) að upphafsgildi.

Niðurstöður fyrir virkni frá því þýði sem átti að meðhöndla, sem fólu í sér alla slembiraðaða sjúklinga, koma fram hér á eftir. Bætingar á lifun án versnunar og hlutlægu svörunarhlutfalli voru nirogacestat í hag óháð grunngildum, þ.m.t. staðsetningu æxlis og tegund fyrri meðferða.

Tafla 3: Niðurstöður fyrir verkun hjá sjúklingum með RECIST 1.1 ágeng desmoid-æxli

	Nirogacestat N = 70	Lyfleysa N = 72
Lifun án versnunar		
Fjöldi (%) sjúklinga með tilvik	12 (17)	37 (51)
Versnun staðfest með röntgenmyndatöku ^a	11 (16)	30 (42)
Klínísk versnun ^a	1 (1)	6 (8)
Andlát	0	1 (1)
Miðgildi (mánuðir) (95% öryggisbil) ^b	NE (NE, NE)	15,1 (8,4; NE)
Áhættuhlutfall (95% öryggisbil)	0,29 (0,15, 0,55)	
p-gildi ^c	< 0,001	
Hlutlægt svörunarhlutfall ^a		
Hlutlægt svörunarhlutfall, n (%)	29 (41)	6 (8)
95% öryggisbil ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
Full svörun	5 (7)	0
Svörun að hluta	24 (34)	6 (8)
p-gildi ^e	< 0,001	

Skammstafanir: NE: Náðist ekki

^a Metið með blindaðri sjálfstæðri miðlægri rýni

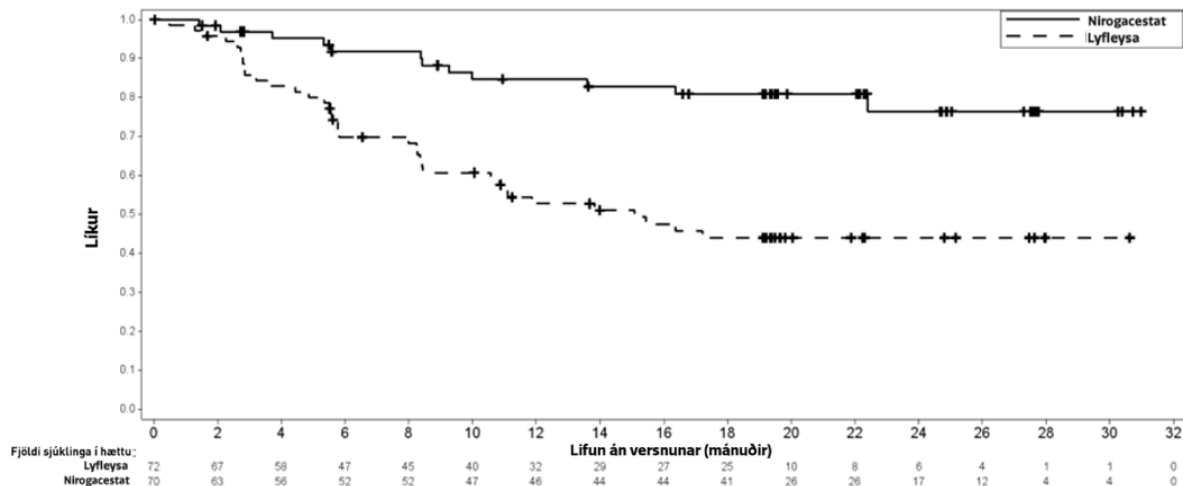
^b Fengið með Kaplan-Meier aðferðarfræði.

^c p-gildi var úr einhliða lagskiptu logrank prófi.

^d Fengið með nákvæmri aðferð á grundvelli tvíkostadreifingar.

^e p-gildi var úr tvíhliða Cochran-Mantel-Haenszel prófi.

Mynd 1: Kaplan-Meier kúrfa fyrir lifun án versnunar



ATH: Miðgildi og 95% öryggisbil voru áætluð með Kaplan-Meier aðferðinni. Vegna lítills fjölda atvika í nirogacestat arminum var ekki hægt að áætla miðgildi tíma fram að versnun með Kaplan-Meier áætluninni.

Tilkynnt útkoma sjúklinga

Niðurstöður fyrir lifun án versnunar voru studdar af breytingum frá upphafsgildi samkvæmt upplýsingum frá sjúklingum um verstu verki, sem voru nirogacestat í hag í lotu 10 (-1,6 á móti -0,2; meðalmunur með aðferð minnstu fervika: -1,3; 95% öryggisbil: -2,1 til -0,6; $p < 0,001$).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ogsiveo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðhöndlun sarkmeins í mjúkvefjum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni nirogacestats koma fram um það bil 1,5 klst. eftir inntöku. Nýting nirogacestats í kjölfar inntöku er um það bil 19,2% (á bilinu 16,2%-24,3%).

Dreifing

Hlutfall nirogacestats í blóði á móti plasma er áætlað um það bil 0,5 í mönnum. Próteinbinding í sermi er um það bil 99,6% *in vitro*. Nirogacestat er mikið bundið bæði albúminu í sermi og α -1 sýru glýkópróteini en það hefur meiri sækni í α -1 sýru glýkóprótein. Á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum í þýðinu er dreifingarrúmmál nirogacestats hjá sjúklingum með desmoid-æxli áætlað 1.430 l.

Umbrot

Nirogacestat umbrotnar að miklu leyti fyrir tilstilli CYP3A4. Meiriháttar eða virk umbrotsefni *in vivo* eru ekki að fullu þekkt vegna örðugleika við að greina umbrotsefni sem eru ekki geislamerkt. Nokkur minniháttar umbrotsefni hafa greinst í blóði og úrgangsefnum.

Brotthvarf

Eftir stakan skammt geislamerks nirogacestats hjá heilbrigðum einstaklingum eru um það bil 65% skammtsins endurheimt innan 13 daga; 38% eru endurheimt úr saur, 17% eru skilin út með þvagi og

10% af endurheimtri geislamerkingu finnast í útöndunarlofti. Öbreytt nirogacestat í þvagi er minna en 0,01% og í saur er minna en 0,5% af gefnum skammti.

Greining á lyfjahvörfum í þýði með desmoid-æxli áætlað að helmingunartími brotthvarfs sé um það bil 23 klst. Úthreinsun við altæka notkun er um það bil 45 l/klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir nirogacestati eykst með stækkandi stökum og endurteknum skömmtum, með hlutfallslegri aukningu á skammtabilinu 50-150 mg.

Jafnvægi næst eftir um það bil 7 daga eftir endurtekna lyfjagjöf. Greining á lyfjahvörfum í þýðinu áætlað uppsöfnunarhlutfall um það bil 1,5 hjá sjúklingum með desmoid-æxli.

Sérstakir sjúklingahópar

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf nirogacestats hafa verið metin hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh skilgreiningum. Heildar útsetning fyrir nirogacestati (AUC) breyttist ekki við meðalmikið skerta lifrarstarfsemi, en hámarks útsetning (C_{max}) minnkaði um 28% með meira dreifingarrúmmáli og lengri helmingunartíma.

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf nirogacestats hafa ekki verið metin í sérstakri klínískri rannsókn. Í Pop PK líkani fundust engin markverð tengsl milli niðurstöðu úr prófum á nýrnastarfsemi og lyfjahvarfa nirogacestats. Tveir einstaklingar með væga eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi voru meðal þeirra 335 einstaklinga sem voru teknir með í Pop PK greininguna. Engir einstaklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi voru teknir með í Pop PK greininguna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eituráhrifum við endurtekna skammta hjá rottum og hundum tengdust flest eituráhrif hömlun á gamma seytiensími. Áhrifin eru meðal annars hrörnun eggjastokka, breytingarl á tíðahring, minnkað frumumagn í eitlavef sem tengist meltingarvegi, minnkað frumumagn í garnahengilseitlum. Í rannsókninni á rottum, sást þykkun vaxtarplötu. Að auki, við alla skammta sem voru metnir í rotturannsókninni, komu fram langvarandi ágengur nýrnakvilli, uppsöfnun fosfólípíða í lungum og drep í munnvatnskirtli á skammtaháðan hátt. Í rannsókninni á hundum sáust meðferðartengd áhrif á garnir, milta, gallblöðru, lifur, nýru, eistu og eggjastokka. Þau áhrif sem sáust á garnir og lifur tengdust útbreiddri bólgu og tengdust klínískum meinafræðilegum breytingum hjá flestum hundunum. Sá skammtur sem veldur ekki sýnilegum eituráhrifum (NOAEL) greindist ekki í 3. mánaða rannsóknum á eituráhrifum eftir inntöku hjá rottum eða hundum. Lægsti skammtur í rannsókninni á rottum var 5 mg/kg/dag (sem samsvarar 50 mg/dag hjá mönnum) og í rannsókninni á hundum var lægsti skammtur 2 mg/kg/dag (sem samsvarar 70 mg/dag hjá mönnum). Altæk útsetning var jafnframt minni en altæk útsetning manna (AUC) sem fá 150 mg af nirogacestati tvisvar á dag.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Notch boð virðast bæði hafa krabbameinsvaldandi og æxlisbælandi virkni. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif nirogacestats voru metin í 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum rasH2 mús. Við skammta allt að 100 mg/kg/dag kom fram aukin tíðni blóðæðasarkmeina. Við 100 mg/kg/dag var altæk útsetning (AUC) minni (0,2-föld) en útsetning manna sem fá 150 mg af nirogacestati tvisvar á dag. Krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum hafa ekki verið metin.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Nirogacestat dróg úr frjósemisvísi bæði karl og kvenkyns rotta, sem samsvaraði hrörnun eggjastokka, minnkaðri þyngd eista og minnkuðum hreyfanleika sæðisfruma og breytingum á formi sæðisfruma.

Að auki kom fram fósturvísissmissir snemma á meðgöngu í rannsóknum á frjósemi. Í for-rannsókn á þroska fósturvísis-fósturs, olli nirogacestat marktækum og skammtaháðum missi fósturvísa, snemmbærri fósturvisnun og minnkaðri fæðingarþyngd lifandi fósturvísa. Þessi áhrif komu fram við 20 mg/kg/dag sem veldur altækri útsetningu sem er minni (um það bil 0,45-föld) en altæk útsetning manna eftir gjöf 150 mg af nirogacestat tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Sellulósa, örkristölluð
Laktósaeinhýdrat
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíum sterat

Töfluhúð

Makrógól pólývínýlalkóhól ágrædd-samfjölliða (E1209)
Talkúm (E553b)
Títan tvíoxíð (E171)
Glýseról monókaprýlokaprat tegund 1/ein/tvíglýseríð (E471)
Pólývínýlalkóhól – að hluta vatnsrofið (E1203)
FD&C gult #6/sólsetursgult FCF aluminium lake (E110)
Járnnoxíð, gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur

HDPE glas með barnalæsingu og spanhitainnsigli með 120 eða 180 töflum.

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur

Glær PVC/PVDC þynnupakkning, lokað með áli, sem inniheldur 14 töflur. Ein pakkning inniheldur 56 töflur í 4 þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. ágúst 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

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

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

• Áætlun um áhættustjórnun

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en Ogsiveo (nirogacestat) er markaðssett í hverju sambandslandi skal markaðsleyfishafinn ákveða innihald og framsetningu fræðsluefnisins, þ.m.t. samskiptaleiðir, aðferðir til dreifingar og alla aðra þætti fræðsluefnisins í samráði við heilbrigðisyfirvöld í viðkomandi landi.

Fræðsluefnið miðar að því að lágmarka útsetningu fósturs fyrir Ogsiveo (nirogacestat) og þar með mögulega hættu á fósturvísis- og fóstureitrun.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju landi sem Ogsiveo (nirogacestat) er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi lyfinu eða sjúklingar sem búast má við að noti Ogsiveo (nirogacestat) hafi aðgang eða fái úthlutað eftirfarandi fræðsluefni:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Sjúklingakort

Fræðsluefni fyrir lækna:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skulu innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Nirogacestat getur valdið fósturvísis- og fósturskaða, þ.m.t. fósturmissi, sé það gefið þungaðri konu.
- Ekki má nota nirogacestat hjá þunguðum konum og konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki öruggar getnaðarvarnir.
- Gera verður þungunarpróf sem þarf að vera neikvætt áður en meðferð með nirogacestati hefst.
- Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með nirogacestati stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af nirogacestati.
- Nirogacestat getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna.
- Ráðleggja skal sjúklingum að nota að minnsta kosti eina mjög örugga getnaðarvörn (svo sem lykkju) eða tvær samverkandi tegundir getnaðarvarna, þar sem önnur er sæðishindrandi.
- Upplýsa skal kvenkyns sjúklinga sem geta orðið þungaðir um mögulega hættu á skaða fyrir fósturvísi og fóstur og um notkun viðeigandi getnaðarvarna áður en meðferð með nirogacestati hefst.
- Íhuga skal þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar ef tíðaleysi kemur fram.
- Ráðleggja skal karlkyns sjúklingum sem eiga kvenkyns maka sem geta orðið þungaðar að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með nirogacesta stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af nirogacestati.
- Ráðleggja skal sjúklingum að láta lækinn strax vita ef grunur er um þungun.
- Afhenda skal sjúklingum sjúklingakort.

Sjúklingakort:

Sjúklingakortið skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Nirogacestat getur skaðað fósturvísi og fóstur, þ.m.t. valdið fósturmissi, sé það notað á meðgöngu.
 - Konur sem geta orðið þungaðar og karlkyns sjúklingar sem eiga að maka/konu sem getur orðið þunguð verða að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með nirogacestati stendur og í 1 viku eftir síðasta skammt af nirogacestati.
 - Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð eða karlmaður sem á maka sem getur orðið þunguð, verður þú að nota að minnsta kosti eina mjög örugga getnaðarvörn (svo sem lykkju) eða tvær samverkandi getnaðarvarnir, þar sem önnur er sæðishindrandi.
 - Ef grunur er um þungun meðan á meðferð með nirogacestati stendur skaltu strax hafa samband við krabbameinslækinn. Sértu þunguð skaltu ekki taka nirogacestat.
- **Skuldbinding um rannsóknir eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfinn skal ljúka eftirtöldum rannsóknum innan þess tímaramma sem gefinn er:

Lýsing	Lokadagur
Umsækjandi skal þróa virkar aðferðir (t.d. endurbætta samsetningu, framleiðsluaðferð og/eða mæliaðferðir) til að tryggja að samanlagt magn óhreinindanna ASYM-136911 og ASYM-136912 verði ekki meira en sem jafngildir inntöku 1,5 µg/dag fram að fyrningardagsetningu lyfsins og sækja um viðeigandi breytingu á forsendum markaðsleyfisins til að innleiða breytingarnar og þrengja mörkin í gæðalýsingu við losun og fram að fyrningardagsetningu í ekki meira en 1,5 µg/dag í lyfinu. Skila skal inn skýrslu um framvindu málsins.	3. fjórðungur 2027 3. fjórðungur 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur
nirogacestat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sólsetursgult FCF (E110). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflunar heilar. Ekki brjóta, tyggja eða mylja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1932/001 120 filmuhúðaðar töflur
EU/1/25/1932/002 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

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

Ogsiveo 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Ogsiveo 50 mg töflur
nirogacestat

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og E110, sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

120 töflur

180 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Gleypið töflunar heilar.
Ekki brjóta, tyggja eða mylja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SpringWorks Therapeutics

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/25/1932/001 120 filmuhúðaðar töflur
EU/1/25/1932/002 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur
nirogacestat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sólsetursgult FCF (E110). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflunar heilar. Ekki brjóta, tyggja eða mylja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1932/003

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

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

Ogsiveo 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur
nirogacestat

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur
nirogacestat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa og sólsetursgult FCF (E110). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Gleypið töflunar heilar. Ekki brjóta, tyggja eða mylja.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1932/004

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

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

Ogsiveo 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur
nirogacestat

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur
Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur
Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur
nirogacestat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Ogsiveo og við hverju það er notað

Ogsiveo er lyf sem inniheldur virka efnið nirogacestat sem hamlar prótein sem kallast gamma-seytiensím. Gamma-seytiensímhemlar virka á krabbamein með því að stöðva virkni ákveðinna próteina sem eiga þátt í vexti krabbameinsfruma.

Ogsiveo er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla versnandi desmoid-æxli (æxli í mjúkvefjum sem myndast í bandvef, yfirleitt í handleggjum, fótleggjum eða kvið, sem dreifast ekki á aðra staði). Það er notað hjá fullorðnum sem þurfa meðhöndlun með lyfjum sem eru gefin til inntöku eða með inndælingu (altæk meðferð).

2. Áður en byrjað er að nota Ogsiveo

Ekki má nota Ogsiveo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nirogacestati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð (sjá kaflann Þungun hér að neðan)
- ef þú getur orðið þunguð og notar ekki mjög örugga getnaðarvörn (sjá kaflann Getnaðarvarnir hjá körlum og konum hér að neðan).
- ef þú ert með barn á brjósti (sjá kaflann Brjóstagið hér að neðan).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef eitthvað af eftirfarandi hendir meðan þú tekur Ogsiveo (sjá einnig kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir):

- **Ef þú færð mikinn niðurgang eða niðurgang sem varir lengur en í tvo daga** og svarar ekki meðferð, skaltu hætta að taka lyfið og leita læknishjálp strax. Læknirinn gæti gert hlé á Ogsiveo meðferðinni þangað til einkennin ganga til baka, gefið þér lyf, minnkað skammtinn eða ráðlagt þér að drekka meiri vökva.
- **Ef þú færð útbrot** skaltu láta lækninn eða hjúkrunarfræðing vita eins fljótt og auðið er. Læknirinn gæti gefið þér lyf til að meðhöndla þessi einkenni eða gert hlé á Ogsiveo meðferð eða lækkað skammtinn.
- **Vandamál frá eggjastokkum.** Þú gætir fengið einkenni svo sem hitakóf, nætursvita, þurrk í leggöngum og breytingar á tíðahring, þar með talið óreglulegar blæðingar eða engar blæðingar. Þessar aukaverkanir gengu til baka hjá meirihluta kvenna meðan á meðferðinni stóð og hjá öllum konum sem hættu að taka Ogsiveo.

Rannsóknarniðurstöður:

- Læknirinn mun taka blóðprufur til þess að kanna blóðsölt og lifrarstarfsemi hjá þér meðan á meðferð stendur.
- **Húðkrabbamein.** Greint hefur verið frá ákveðnum tegundum húðkrabbameins, sem kallast grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein, hjá sjúklingum sem taka Ogsiveo. Læknirinn skal reglulega framkvæma húðskoðun meðan á Ogsiveo meðferð stendur. Segðu lækninum eða hjúkrunarfræðingnum ef skemmd í húðinni kemur fram eða breytist, svo sem lítill hvítur eða húðlitaður nabbi, hreistraður rauður blettur, opið sár eða varta sem getur myndað hrúður eða blóðgast auðveldlega.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum og unglungum undir 18 ára aldri Ogsiveo þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá þessum hópi. Ogsiveo getur haft skaðleg áhrif á beinvöxt hjá vaxandi börnum.

Notkun annarra lyfja samhliða Ogsiveo

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talin náttúrulyf, meðan þú færð Ogsiveo.

Segðu lækninum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- Clarithromycin, erythromycin - notuð við bakteríusýkingum
- Itraconazol, ketoconazol, fluconazol - notuð við alvarlegum sveppasýkingum
- Cyclosporin, tacrolimus - notað til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra
- Fostamatinib - notað til að meðhöndla lítinn fjölda blóðflaga
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz og etravirin - notuð til að meðhöndla HIV-smit/alnæmi
- Diltiazem - notað til að meðhöndla háþrýsting og brjóstverk
- Getnaðarvarnir sem innihalda hormóna (sjá kaflann Getnaðarvarnir hjá körlum og konum hér að neðan)
- Rifampicin - notað til að meðhöndla berkla
- Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital - notuð við flogaveiki
- Jóhannesarurt (*Hypericum perforatum*) - náttúrulyf við þunglyndi
- Midazolam – notað til svæfinga, sem róandi eða til að draga úr kvíða
- Digitoxin, dofetilid - notuð til að meðhöndla hjartakvilla eða leiðrétt hjartsláttaróreglu
- Warfarin - notað til að þynna blóðið
- Sýrubindandi lyf (skammvirk lyf sem innihalda steinefni svo sem kalsíum, magnesíum, ál eða bíkARBónat sem hlutleysir magasýru). Þessi lyf geta haft áhrif á frásog Ogsiveo og dregið úr áhrifum þess. Takið Ogsiveo 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir töku sýrubindandi lyfja.
- H₂ blokkar (svo sem famotidin og cimetidin) og prótónpumpuhemlar (svo sem omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol) – notuð til að draga úr sýrumyndun í maganum. Þessi lyf geta haft áhrif á frásog Ogsiveo og dregið úr verkun þess og þú ættir ekki að taka þessi lyf meðan þú notar Ogsiveo.

Notkun Ogsiveo með mat eða drykk

Forðist greipaldin og greipaldinsafa meðan Ogsiveo er tekið þar sem það getur aukið hættuna á aukaverkunum eða alvarleika þeirra.

Meðganga

- Ekki taka Ogsiveo ef þú ert þunguð. Ef þú getur orðið þunguð, mun læknirinn athuga hvort þú ert þunguð áður en meðferð með Ogsiveo byrjar. Þú munt einnig taka þungunarpróf meðan á meðferð stendur ef þú hættir að fá blæðingar eða ef blæðingar eru óreglulegar. Ef þú heldur að þú getir verið þunguð skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því. Ef þú ert þunguð verður þú að hætta að taka Ogsiveo. Ogsiveo getur valdið barninu skaða ef það er tekið á meðgöngu.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð eða karlmaður sem á maka sem getur orðið þunguð skaltu nota að minnsta kosti eina mjög örugga getnaðarvörn (svo sem lykkju) eða tvær samverkandi getnaðarvarnir, þar sem önnur þeirra er sæðishindrandi (svo sem smokkar ásamt sæðisdrepandi efni) meðan á Ogsiveo meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn. Ræddu við heilbrigðisstarfsmann um getnaðarvarnir sem gætu hentað þér.

Brjóstagið

- Ekki er vitað hvort Ogsiveo berst í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan á Ogsiveo meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

- Samkvæmt því sem hefur komið fram í dýratilraunum, getur Ogsiveo skert frjósemi kvenna og karla. Engin gögn liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu ekki gefa egg (eggfrumur) meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn af Ogsiveo.

Karlmenn skulu ekki gefa sæði meðan á Ogsiveo meðferð stendur og í 1 viku eftir síðasta skammtinn.

Akstur og notkun véla

Ogsiveo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó, þar sem þreyta og sundl hafa komið fram hjá sjúklingum sem taka nirogacestat, skaltu gæta varúðar ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum.

Ogsiveo inniheldur laktósa

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

Ogsiveo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Ogsiveo inniheldur sólsetursgult FCF (E110)

Ogsiveo inniheldur sólsetursgult FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Ogsiveo

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

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er 150 mg tvisvar á dag, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi.

Taka Ogsiveo

- Gleypið töfluna í heilu lagi
- Ekki brjóta, mylja eða tyggja töfluna. Taka má töfluna með mat eða milli mála.
- Ekki neyta greipaldinsafa eða greipaldina meðan þú tekur Ogsiveo.
- Ef læknirinn hefur sagt þér að taka sýrubindandi lyf, skaltu taka Ogsiveo 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir að þú tekur sýrubindandi lyfið (sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða Ogsiveo“).

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en þú átt að taka, skaltu strax hafa samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Þú getur fengið niðurgang, ógleði, uppköst og blóðnasir.

Ef gleymist að taka Ogsiveo

Slepptu skammtinum sem gleymdist og taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

- **Ef þú færð svæinn niðurgang eða niðurgang sem varir lengur en í tvo daga og svarar ekki meðferð, skaltu hætta að taka lyfið og leita læknis þegar í stað.** Mjög algeng (getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- **Ef þú færð útbrot, litla sársaukafulla nabba í nárann, handarkrika, á rasskinnar eða undir brjóstin, eða bólur umhverfis hársekk, skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því eins fljótt og auðið er.** Mjög algeng (getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir

Hafðu samband við lækninn ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði
- sár eða verkur í munni (munnbólga)
- munnþurrkur
- þurrkur í húð
- kláði
- hármisssir
- bólga í hársekkjum
- minnkað magn fosfata (blóðfosfatlækkun) og minnkað magn kalíums sem sést í blóðprufum (blóðkalíumlækkun)
- höfuðverkur
- sundl
- breytingar á magni próteina (próteinmiga) og sykra í þvagi (sykurmiga)
- aukinn fjöldi ákveðinnar tegundar hvítra blóðkorna (eósínfíklager)
- óeðlileg gildi í lifrarprófum (aukning alanín amínótransferasa (ALAT), aukning aspartat amínótransferasa (ASAT))
- einkenni frá eggjastokkum svo sem hitakóf, nætursviti, þurrkur í leggöngum og breytingar á tíðahring, þ.m.t. óreglulegar eða engar blæðingar (eitúráhrif á eggjastokka)
- hósti
- sýkingar í efri öndunarvegi (nefi og koki)
- mæði

- blóðnasir
- þreyta
- flensulík einkenni

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- kvalafullur kvilli í húð sem veldur þykkildum og graftarkýlum á svæðum með svitakirtlum, svo sem í nára og handarkrika (svitakirtlabólga)
- húðkrabbamein (grunnfrumukrabbamein, flöguþekjukrabbamein). Einkenni geta verið litlir hvítir eða húðlitir nabbar, hreistraður rauður blettur, opið sár eða varta sem getur myndað hrúður eða blóðgast auðveldlega.
- truflun á nýrnastarfsemi (röskun í nýrnapiplum)
- beinbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ogsiveo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið lyfið undir 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ogsiveo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg nirogacestat (sem nirogacestat tvíhýdróbrómíð).

- Önnur innihaldsefni eru

Töflukjarni: örkristölluð sellulósa, laktósaeinhýdrat, natríumsterkjuglýkólat og magnesíum sterat. Töfluhúð: makrógól pólývínýlalkóhól ágrædd-samfjölliða (E1209), talkúm (E553b), títan tvíoxíð (E171), glýseról monókaprýlokaprát tegund 1/ein/tvíglýseríð (E471), pólývínýlalkóhól – að hluta vatnsrofið (E1203), FD&C gult #6/sólsetursgult FCF aluminium lake (E110), járnnoxíð, gult (E172) Sjá kafla 2 „Ogsiveo inniheldur laktósa, natríum og sólsetursgult“

Lýsing á útliti Ogsiveo og pakkningastærðir

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ogsiveo 50 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar og appelsínugular, með „50“ ígreipt í aðra hliðina, og eru 8 mm í þvermál. Töflurnar eru í HDPE glösum með barnalæsingu og spanhitainnsigli með 120 eða 180 töflum.

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur / Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur

Ogsiveo 100 mg filmuhúðaðar töflur eru kringlóttar og ljósappelsínugular, með „100“ ígreipt í aðra hliðina, og eru 10 mm í þvermál.

Ogsiveo 150 mg filmuhúðaðar töflur eru sporöskjulaga og gular, með „150“ ígreipt í aðra hliðina, og eru 8,5 x 17,5 mm á stærð.

Töflurnar eru í þynnupakkningum með 56 filmuhúðaðar töflur í glærum PVC/PVDC þynnum með 14 töflum í þynnu.

Markaðsleyfishafi

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
Írland
Sími +49 800 428 3289

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>