

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita
Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita
Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 57.8 mg ta' lactose monohydrate.
Kull pillola miksija b'rita fiha sunset yellow FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 115.7 mg ta' lactose monohydrate.
Kull pillola miksija b'rita fiha sunset yellow FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 173.5 mg ta' lactose monohydrate.
Kull pillola miksija b'rita fiha sunset yellow FCF (E 110).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi, konvessi fuq iż-żewġ naħat, orangjo b'dijametru ta' 8 mm, imnaqqxa b'"50" fuq naħa waħda.

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli tondi, orangjo ċar miksijin b'rita b'dijametru ta' 10 mm, imnaqqa b'“100” fuq naħa waħda.

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ovali miksijin b'rita, isfar orangjo b'wisa' ta' 8.5 mm, tul ta' 17.5 mm, imnaqqa b'“150” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ogsiveo bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'tumuri desmoid li qed jipprograww li jeħtieġu kura sistemika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ogsiveo għandu jinbada u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija ta' kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 150 mg Ogsiveo darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija. Din id-doża m'għandhiex tinqabeż.

Tul tat-trattament

Ogsiveo għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doża mitlufa

Jekk tinqabeż doża ta' Ogsiveo, il-pazjenti m'għandhomx jieħdu doża addizzjonali. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża preskritta li jmiss.

Aġġustament fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Il-modifikazzjonijiet tad-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi magħżula huma pprovduti fit-Tabella 1.

Għal reazzjonijiet avversi severi ohra, jew fil-każ ta' reazzjonijiet avversi ta' theddida għall-ħajja, Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal $\text{Grad} \leq 1$ jew linja bażi. Ogsiveo għandu jerga' jinbada biss b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum u biss wara li jiġi kkunsidrat bir-reqqa l-benefiċċju potenzjali u l-probabbiltà ta' rikorrenza tar-reazzjoni avversa. Ogsiveo għandu jitwaqqaf b'mod permanenti għal rikorrenza ta' reazzjoni avversa severa jew ta' theddida għall-ħajja meta jerga' jingħata b'doża mnaqqsa.

Għandhom isiru modifiki fid-doża jekk il-pazjenti jesperjenzaw ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin (il-grad jirreferu għall-Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi):

Tabella 1: Modifiki tad-doża rakkomandati għal reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'Ogsiveo

Reazzjoni avversa	Azzjoni rakkomandata
Dijarea	
Dijarea ta' Grad 3 tippersisti għal ≥ 3 ijiem minkejja terapija medika massima	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
Reazzjonijiet tal-ġilda	
Follikulite ta' Grad 3	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
Raxx makulopapulari ta' Grad 3	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
Idradenite ta' Grad 3	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
Anormalitajiet fl-elettroliti	
Ipfosfatimija ta' Grad 3 li tippersisti għal ≥ 7 ijiem minkejja terapija massima ta' sostituzzjoni	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
Ipokalmija ta' Grad 3 minkejja terapija ta' sostituzzjoni massima	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ir-reazzjoni tiġi solvuta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
Anormalitajiet tal-fwied	
Alanine transaminase (ALT) jew Aspartate aspartate transaminase (AST) ≥ 3 sa $5 \times$ ULN	Ogsiveo għandu jinżamm sakemm ALT, AST, jew it-tnejn jiġu riżolti għal $< 3 \times$ ULN jew linja bażi, imbagħad għandu jerġa' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum.
ALT jew AST $> 5 \times$ ULN	Ogsiveo għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
Reazzjonijiet avversi ohra	
Anafilassi jew reazzjoni ohra ta' sensitività eċċessiva severa	Ogsiveo għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Mhux rakkomandata agġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Id-data klinika f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar hija limitata.

Indeboliment renali

Mhux rakkomandata agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. L-għoti mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandata agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat. L-għoti mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 5.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ogsiveo fi tfal minn 2 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Ogsiveo m'għandux jintuża fi tfal mit-twelid sa anqas minn sentejn minhabba tħassib potenzjali dwar is-sikurezza relatat mat-tkabbir strutturali u funzjonali. It-tagħrif disponibbli attwali hu deskritt f'sezzjonijiet 4.8 u 5.1, imma ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ogsiveo huwa għall-użu orali.

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-pilloli m'għandhomx jitkissru, jintmagħdu jew jitfarrku għax bħalissa m'hemm l-ebda data disponibbli li tappoġġja metodi oħra ta' amministrazzjoni..

Il-pazjenti għandhom jevitaw li jikkunsmaw grejpfrut u meraq tal-grejpfrut waqt li jkunu qed jieħdu Ogsiveo (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkati f'sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva ħafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Treddigh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dijarea

Dijarea kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jesperjenzaw dijarea waqt il-kura b'nirogacestat għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati bl-użu ta' prodotti mediċinali kontra d-dijarea. Għal dijarea ta' Grad 3 li tippersisti għal ≥ 3 ijiem minkejja terapija medika massima, nirogacestat għandu jinżamm sakemm id-dijarea tissolva għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerga' jinbada b'100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Reazzjonijiet dermatoloġiċi, inklużi raxx makulopapulari, follikulite, u idradenite, kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet dermatoloġiċi matul il-kors tal-kura u mmanigġjati kif indikat klinikament. Għal reazzjonijiet dermatoloġiċi ta' Grad 3, nirogacestat għandu jinżamm sakemm jiġi riżolt għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerga' jinbada b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità fl-ovarji

Tossiċità fl-ovarji kienet irrappurtata f'pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal li kienu qed jirċievu nirogacestat (ara sezzjoni 4.8). It-tossiċità fl-ovarji, identifikata abbażi ta' livelli anormali ta' ormoni riproduttivi jew sintomi peri-menopawża, kienet irrappurtata f'75% tan-nisa li jista' jkollhom it-tfal li qed jirċievu nirogacestat fl-istudju DeFi. It-tossiċità fl-ovarji ġiet irrappurtata li tirrisolvi f'79% tan-nisa li jista' jkollhom it-tfal waqt il-kura. Informazzjoni ta' segwitu hija disponibbli għal pazjenti kollha hliet għal tnejn minn 27 pazjenti; wara li twaqqaf il-kura, it-tossiċità fl-ovarji ġiet irrappurtata li tirrisolvi fin-nisa kollha li jista' jkollhom it-tfal li għalihom hemm data disponibbli (ara sezzjoni 4.8). L-effetti ta' nirogacestat fuq il-fertilità umana mhumex magħrufa. Fuq il-bażi ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali, il-fertilità tan-nisa tista' tkun indebolita. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir dwar ir-riskju ta' tossiċità fl-ovarji qabel ma jibdew kura b'nirogacestat. Il-pazjenti

għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fir-regolarità taċ-ċiklu mestrwali jew l-iżvilupp ta' sintomi ta' defiċjenza ta' estrogeni, inklużi fwawar, għaraq bil-lejl, u nixfa vaġinali.

Anormalitajiet fl-elettroliti

Anormalitajiet fl-elettroliti, inklużi ipofosfatimija u ipokalmija, kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli tal-fosfat u tal-potassju għandhom jiġu mmonitorjati regolarment u supplimentati kif meħtieġ. Għal ipofosfatimija ta' Grad 3 li tippersisti għal ≥ 7 ijiem minkejja terapija ta' sostituzzjoni massima, nirogacestat għandu jinżamm sakemm tiġi riżolta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerga' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2). Għal ipokalmija ta' Grad 3 ta' kwalunkwe tul ta' żmien, minkejja terapija massima ta' sostituzzjoni, nirogacestat għandu jinżamm sakemm tiġi riżolta għal Grad ≤ 1 jew linja bażi, imbagħad għandu jerga' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Anormalitajiet tal-fwied

Żidiet ta' ALT jew AST kienu rrappurtati f'pazjenti li rċeview nirogacestat (ara sezzjoni 4.8). It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati regolarment. Għal ALT jew AST ≥ 3 sa $5 \times$ ULN, in-nirogacestat għandu jinżamm sakemm ALT, AST, jew it-tnejn jiġu riżolti għal $< 3 \times$ ULN jew linja bażi, imbagħad għandu jerga' jinbeda b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum. Għal ALT jew AST $> 5 \times$ ULN, nirogacestat għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Kanċers tal-ġilda mhux melanoma (karċinoma taċ-ċelluli bażali u karċinoma taċ-ċelluli squamous) kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat (ara sezzjoni 4.8). L-eżamijiet tal-ġilda għandhom isiru qabel il-bidu ta' nirogacestat u regolarment waqt il-kura b'nirogacestat. Il-każijiet għandhom jiġu ġestiti skond il-prattiċi kliniċi u l-pazjenti jistgħu jkomplu bil-kura b'nirogacestat mingħajr aġġustament fid-doża.

Tossicità embrijo-fetali – Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nirogacestat jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa li jista' jkollhom it-tfal irid ikollhom test tat-tqala negattiv qabel ma jibdwu il-kura b'nirogacestat. Testijiet tat-tqala waqt kura b'nirogacestat għandhom jiġu kkunsidrati għal nisa li jista' jkollhom it-tfal li jesperjenzaw amenorrea. Nisa li jista' jkollhom it-tfal li qed jirċievu nirogacestat iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt il-kura b'nirogacestat u għal mill-inqas ġimġha wara l-aħħar doża ta' nirogacestat (ara sezzjoni 4.6). Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw lill-provditur tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament dwar tqala magħrufa jew suspettata, u għandhom jieqfu jiehdu nirogacestat jekk joħorgu tqal.

Pazjenti rġiel b'sieħba nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi ħafna waqt it-trattament b'nirogacestat u għal ġimġha wara l-aħħar doża ta' nirogacestat (ara sezzjoni 4.6).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih lactose (ara sezzjonijiet 2 u 6.1). Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih sunset yellow FCF (E110) (ara sezzjonijiet 2 u 6.1), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Kull pillola miksija bir-rita fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg), jiġifieri essenzjalment hielsa mis-sodju (ara sezzjoni 6.1).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

Nirogacestat huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A4 u huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp).

Agenti li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet tas-serum ta' nirogacestat

Effett ta' inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A4

Fi studju kliniku, l-għoti flimkien ma' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4 u inibitur P-gp) ziedet C_{max} ta' nirogacestat b'2.5 darbiet u AUC b'8.2 darbiet. L-għoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 huwa mistenni wkoll li jirriżulta f'żidiet klinikament rilevanti fl-espożizzjoni.

L-użu konkomitanti ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., clarithromycin, ketoconazole orali, itraconazole) u inibituri moderati ta' CYP3A4 (eż., erythromycin u fluconazole) għandu għalhekk jiġi evitat.

Għandhom jiġu kkunsidrati prodotti mediċinali konkomitanti alternattivi mingħajr jew b'inibizzjoni minima ta' CYP3A4. Jekk ma jkunux disponibbli alternattivi terapewtiċi, Ogsiveo għandu jiġi interrott immedjatament għall-perjodu ta' żmien li fih jingħata inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A4.

Il-pazjenti għandhom jevitaw li jikkunsmaw il-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut meta jiehd u Ogsiveo peress li jinkludu inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.2).

Agenti li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet tas-serum ta' nirogacestat

Effett ta' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4

L-effetti ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq l-espożizzjoni għal nirogacestat ma ġewx evalwati fi studju kliniku. Indutturi moderati u qawwija huma mistennija li jirriżultaw fi tnaqqis klinikament rilevanti fl-espożizzjoni ta' nirogacestat li jista' jwassal għal effikaċja mnaqqsa. Kura konkomitanti b'indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., carbamazepine, phenytoin, rifampicin, phenobarbital u St. John's wort) u indutturi moderati ta' CYP3A4 (eż., efavirenz u etravirine) għandha għalhekk tiġi evitata. F'pazjenti li għalihom huma indikati indutturi ta' CYP3A4, għandhom jintgħażlu agenti alternattivi b'inqas potenzjal ta' induzzjoni ta' enzimi.

Effett ta' agenti li jnaqqsu l-aċidu

Nirogacestat għandu solubilità dipendenti fuq il-pH, b'solubilità mnaqqsa sostanzjalment f'pH akbar minn 6.0. L-effetti ta' agenti li jnaqqsu l-aċidu (jiġifieri, antagonisti tar-riċetturi H₂, inibituri tal-pompa tal-protoni u antaċidi) fuq l-espożizzjoni ta' nirogacestat ma ġewx evalwati fi studju kliniku, madankollu, l-għoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali jista' jnaqqas il-bijodisponibilità ta' nirogacestat. L-użu konkomitanti ta' Ogsiveo ma' inibituri tal-pompa tal-protoni u imblokkaturi tal-H₂ mhuwiex rakkomandat. Madankollu, jekk l-użu konkomitanti ma' agenti li jnaqqsu l-aċidu ma jistax jiġi evitat, Ogsiveo jista' jingħata f'ħin differenti mill-antaċidi billi jingħata Ogsiveo sagħtejn qabel jew sagħtejn wara l-użu tal-antaċidi.

Effetti ta' nirogacestat fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Sottostrati CYP

Studju ta' interazzjoni bejn mediċina u mediċina f'voluntiera b'saħħithom li investiga l-effetti ta' dozi multipli ta' nirogacestat f'doża ta' 95 mg darba kuljum fuq l-espożizzjoni ta' midazolam, sottostrat sensitiv ta' CYP3A4, irriżulta f'żieda ta' 1.3 darbiet fil-midazolam C_{max} u żieda ta' 1.6 darbiet fl-AUC ta' midazolam. L-effett tad-doża klinika ta' nirogacestat (150 mg darbtejn kuljum) fuq l-espożizzjoni għal midazolam ma ġiex studjat u jista' jkun differenti. Ogsiveo m'għandux jintuża ma' l-għoti fl-istess hin ta' substrati ta' CYP3A4 li għandhom indiċi terapewtiċi doq (eż., cyclosporine, tacrolimus, digitoxin, warfarin, carbamazepine).

Peress li ma sar l-ebda studju li jinvestiga l-effett ta' nirogacestat fuq l-esponiment sistemiku ta' steroidi kontraċettivi, mhux magħruf jekk nirogacestat inaqqasx l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodi kontraċettivi effettivi hafna (ara sezzjoni 4.6).

Studji *in vitro* wrew li nirogacestat jista' jinduċi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2B6 u għalhekk hemm riskju li nirogacestat jista' jikkawża tnaqqis fl-espożizzjoni tas-sottostrati ta' dawn l-enzimi. Meta sottostrati ta' CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2B6 jingħataw ma' Ogsiveo, għandha ssir evalwazzjoni għal effikaċja mnaqqa tas-sottostrat u jista' jkun meħtieġ aġġustament tad-doża tas-sottostrat biex jinżammu l-aħjar konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Sistemi tat-trasport tal-mediċina

Studju ta' interazzjoni bejn mediċina u mediċina b'doża waħda wera li nirogacestat ma affettwax l-espożizzjoni ta' dabigatran, sottostrat ta' P-gp, li jappoġġja li l-inibizzjoni ta' P-gp minn nirogacestat mhix klinikament sinifikanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel b'sieħba nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw it-tqala waqt li jkun qed jiehdu Ogsiveo (ara sezzjoni 4.4).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi hafna waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgha wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo (ara sezzjoni 4.4). Mhux magħruf jekk nirogacestat inaqqasx l-effettività ta' kontraċettivi ormonali li jaġixxu b'mod sistemiku. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw mill-inqas metodu wiehed ta' kontraċezzjoni effettiv hafna (bħal apparat intrauterin) jew żewġ forom komplementari ta' kontraċezzjoni inkluż metodu ta' barriera waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgha wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw lill-provvreditur tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament dwar tqala magħrufa jew suspettata, u għandhom jieqfu jiehdu Ogsiveo jekk joħorġu tqal. Nisa li jista' jkollhom it-tfal m'għandhomx jagħtu bajd (ovoċiti) waqt it-trattament b'Ogsiveo u għal ġimgha wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo.

Pazjenti rġiel b'sieħba nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodi kontraċettivi effettivi hafna waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgha wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu l-isperma waqt it-trattament b'Ogsiveo u għal ġimgha wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo.

Tqala

Fuq il-baži ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Ogsiveo jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila. Ogsiveo huwa kontraindikata fin-nisa tqal (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3). Nisa li jista' jkollhom it-tfal irid ikollhom test tat-tqala negattiv qabel ma jibdew il-kura b'Ogsiveo. Testijiet tat-tqala waqt kura b'Ogsiveo għandhom jiġu kkunsidrati għal nisa li jista' jkollhom it-tfal li jesperjenzaw amenorrea. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu. Jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Ogsiveo, it-trattament għandu jitwaqqaf. Abort spontanju għie rrapportat minn mara fl-istudju DeFi li kkonċepiet waqt li kienet qed tirċievi nirogacestat.

Treddiġh

M'hemm l-ebda data dwar il-preżenza ta' nirogacestat jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tal-bniedem jew tal-annimali jew l-effetti tiegħu fuq tarbija li qed titredda jew fuq il-produzzjoni tal-halib. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji f' tarbija li qed titedda, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Ma sarux studji dwar il-fertilità fil-bnedmin. L-effett ta' Ogsiveo fuq il-fertilità fil-bnedmin mhuwiex magħruf. Fuq il-baži ta' sejbiet minn studji fuq l-annimali, il-fertilità maskili u femminili tista' tkun indebolita (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ogsiveo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Peress li jistgħu jsejnhu għeja u sturdament f'pazjenti li qed jieħdu nirogacestat (ara sezzjoni 4.8), għandha tiġi osservata kawtela minn pazjenti li jesperjenzaw dawk ir-reazzjonijiet avversi meta jsuqu jew ihaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni huma: dijarea (85%), raxx (65%), tossiċità fl-ovarji f'nisa li jistgħu johorġu tqal (60%), dardir (59%), għeja (50%), ipofosfatimija (50%), ugiġh ta' ras (40%), u stomatite (40%).

L-aktar reazzjoni avversa serja rrapportata ta' spiss kienet it-tossiċità fl-ovarji (menopawsa prematura, 3%). L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni kienu dijarea (16%) u ipofosfatimija (13%).

It-twaqqif permanenti ta' nirogacestat minhabba avveniment avvers sejh f'19% tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif kienu dijarea (5%), tossiċità fl-ovarji (5%), u zieda fl-ALT (3%).

Il-frekwenza ta' interruzzjoni tad-doża ta' nirogacestat minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 59%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal interruzzjoni tad-doża kienu dijarea (11%), raxx maculo-papulari (10%), ipofosfatimija (6%) u dardir (5%).

Il-frekwenza tat-tnaqqis fid-doża ta' nirogacestat minhabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 44%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża kienu dijarea (9%), raxx makulo-papulari (6%), stomatite (3%), u ipofosfatimija (3%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Sakemm ma jkunx iddikjarat mod ieħor, il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi huma bbażati fuq frekwenzi ta' avvenimenti avversi għal kull kawża identifikati fi 88 pazjent esposti għal nirogacestat 150 mg darbtejn kuljum matul tul medjan ta' 21.5 xahar fi studji kliniċi.

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taħt l-intestatura tal-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa < 0), rari ħafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi irrapportati

Klassi tas-sistemi tal-organi	Reazzjoni avversa	Il-grad i kollha	Gradi 3-4
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	Nawsja	Komuni ħafna	Komuni
	Stomatite ^a	Komuni ħafna	Komuni
	Ħalq xott	Komuni ħafna	--
Disturbi fil-ġilda u taħt il-ġilda	Raxx ^b	Komuni ħafna	Komuni
	Alopeċja	Komuni ħafna	--
	Follikulite	Komuni ħafna	Komuni
	Idradenite	Komuni	Komuni
	Ġilda xotta	Komuni ħafna	--
	Ħakk	Komuni ħafna	--
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Karċinoma taċ-ċelluli bażali	Komuni	--
	Karċinoma taċ-ċelluli squamous ^c	Komuni	--
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipofofatimija	Komuni ħafna	Komuni ħafna
	Ipokalmija	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Komuni ħafna	--
	Sturdament	Komuni ħafna	--
Investigazzjonijiet	Proteinurja	Komuni ħafna	--
	Glikosurja	Komuni ħafna	--
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Eosinofilja	Komuni ħafna	--
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Disturb tubulari tal-kliwi ^e	Komuni	--
Korrimment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Ksur tal-għadam ^d	Komuni	--
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-ALT	Komuni ħafna	Komuni
	Żieda fl-AST	Komuni ħafna	Komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Tossiċità fl-ovarji ^e	Komuni ħafna	--
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Soghla	Komuni ħafna	--
	Infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq ^f	Komuni ħafna	--
	Dispnea	Komuni ħafna	--
	Epistassi	Komuni ħafna	--
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja	Komuni ħafna	Komuni
	Mard bħal influwenza	Komuni ħafna	--

a Stomatite tinkludi stomatite, ulċerazzjoni fil-halq, uġiġh orali, u uġiġh orofaringi.

b Raxx jinkludi raxx makulo-papulari, dermatite akneiform, raxx, raxx eritematoż, raxx bil-ħakk, u raxx papulari.

c Karċinoma taċ-ċelluli squamous inkludiet karċinoma taċ-ċelluli squamous tal-ġilda u karċinoma taċ-ċelluli squamous.

d Ksur tal-ġhadam jinkludi ksur, ksur tas-sieq, ksur tal-idejn, ksur tar-raġġ, ksur tal-ġenbejn u ksur tal-kustilja.

e It-tossiċità tal-ovarji tinkludi insuffiċjenza tal-ovarji, menopawsa prematura, amenorrea, oligomenorrea, mestrwazzjoni irregolari, dismenorrea, fsada mestrwali qawwiya, nixfa vulvovaġinali, fwawar, tnaqqis fl-ormon anti-Müllerjan (AMH) u żieda fl-ormon li jstimula l-follikulu (FSH).

f Infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq (URTI) tinkludi URTI, URTI virali, sinusite akuta, u sinusite.

-- Jirrappreżenta l-ebda każ ma ġie rrapportat.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Id-data deskritta hawn taħt tirrifletti r-riżultati tal-istudju DeFi randomised, double-blind, Fażi 3 f'pazjenti b'tumuri desmoid ittrattati b'150 mg BID nirogacestat (N=69) jew placebo (N=72) darbtejn kuljum.

Dijarea

Fil-faży double-blind tal-istudju DeFi, id-dijarea kienet irrappurtata f'84% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat meta mqabbla ma' 35% f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Avvenimenti ta' Grad 3 seħħew f'16% u 1% tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4). Dijarea ta' Grad ≤ 2 irrisolviet f'74% tal-pazjenti li komplew fuq il-kura b'nirogacestat. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' dijarea f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat kien ta' 9 ijiem (medda minn 2 sa 234 jum). Dijarea wasslet għal tnaqqis fid-doża f'10% tal-pazjenti u twaqqif tal-kura f'7% li kienu qed jirċievu nirogacestat.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Fil-faży double-blind tal-istudju DeFi, reazzjonijiet dermatoloġiċi kienu rrapportati b'incidenza oġġla f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat milli f'dawk li kienu qed jirċievu placebo; kienu jinkludu raxx makulo-papulari (32% vs 6%), idradenite (9% vs 0), u follikulite (13% vs 0) (ara sezzjoni 4.4). Iż-żmien medjan għall-avvenimenti ta' raxx kien ta' 22 jum (medda minn 2 sa 603 ġurnata). Disturbi fil-ġilda u taħt il-ġilda wasslu għal tnaqqis fid-doża f'9% tal-pazjenti li rċievew nirogacestat, inkluż raxx makulo-papulari f'4% u idradenite fi 3%. Raxx makulo-papulari wassal għal waqfien tal-kura f'1%.

Tossiċità fl-ovarji

Fil-faży double-blind tal-istudju DeFi, 75% tan-nisa li jistgħu joħorġu tqal li rċievew nirogacestat irrappurtaw tossiċità fl-ovarji (definita bħala insuffiċjenza tal-ovarji, menopawsa prematura, amenorrea, oligomenorrea u menopawsa) meta mqabbla ma' ebda pazjenti li rċievew placebo. Kien hemm tliet reazzjonijiet avversi serji ta' tossiċità fl-ovarji, kollha menopawsa prematura, li jirrappreżentaw 11% tal-parteciċpanti kollha li rrapportaw tossiċità fl-ovarji. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu tat-tossiċità fl-ovarji kien 8.9 ġimgħat (medda 1 jum sa 54 ġimgħa), u t-tul medjan ġenerali kien 18.9 ġimgħa (medda 11 jum sa 215 ġimgħa). It-tossiċità fl-ovarji ġiet irrappurtata li tirrisolvi f'79% tan-nisa li jista' jkollhom it-tfal waqt il-kura. Informazzjoni ta' segwitu hija disponibbli għal pazjenti kollha minn 27 pazjent ħlief għal tnejn; wara li twaqqfet il-kura, it-tossiċità fl-ovarji kienet irrappurtata li rrisolviet fin-nisa kollha li jista' jkollhom it-tfal li għalihom hemm data disponibbli. Iż-żmien medjan għar-riżoluzzjoni wara li twaqqaf in-nirogacestat kien ta' 10.9 ġimgħat (medda 4 sa 18-il ġimgħa). L-effetti ta' nirogacestat fuq il-fertilità mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4). Ġiet identifikata relazzjoni ta' espożizzjoni-rispons bejn nirogacestat u livelli ta' ormon li jstimula l-follikulu (FSH), bl-FSH jiżdied b'mod lineari maż-żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' nirogacestat.

Anormalitajiet fl-elettroliti

Anormalitajiet fl-elettroliti kienu rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat fil-faži double-blind tal-istudju DeFi, inklużi ipofosfatimija (43%) u ipokalmija (12%), meta mqabbla ma' 7% u 1%, rispettivament, f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' ipofosfatimija u ipokalmija kien ta' 15-il ġurnata (medda minn 1 sa 833 ġurnata) u 15-il ġurnata (medda minn 1 sa 57 ġurnata), rispettivament. Avvenimenti ta' Grad 3 ta' ipofosfatimija u ipokalmija sehhew fi 3% tal-pazjenti li rċewew nirogacestat meta mqabbla ma' l-ebda pazjenti li rċewew placebo (ara sezzjoni 4.4). L-ipofosfatimija u l-ipokalmija wasslu għal tnaqqis fid-doża f'4% u 1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat, rispettivament. L-ipofosfatimija wasslet għal waqfien tad-doża f'1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat.

Anormalitajiet tal-fwied

Židiet ta' ALT u AST kienu rrappurtati f'19% u 17%, rispettivament, ta' pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat fil-faži double-blind tal-istudju DeFi meta mqabbla ma' 8% u 11%, rispettivament, f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' elevazzjonijiet ta' ALT u AST kien ta' 22-il jum (medda ALT minn 8 sa 924 ġurnata; medda AST minn 1 sa 1023 ġurnata). Židiet ta' Grad 3 ALT u AST ($> 5 \times \text{ULN}$) sehhew fi 3% tal-pazjenti kkurati b'nirogacestat meta mqabbla ma' 1% fil-fergħa tal-placebo (ara sezzjoni 4.4). Židiet ta' ALT u AST kull wiehded wassal għal tnaqqis fid-doża f'1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat. Židiet ta' ALT u AST wasslu għal waqfien tad-doża f'4% u 3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat, rispettivament.

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma

Kanċers tal-ġilda mhux melanoma kienu rrappurtati b'incidenza oghla f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat milli f'dawk li kienu qed jirċievu placebo fil-faži double-blind tal-istudju DeFi, inklużi karċinoma taċ-ċelluli squamous (3% vs 0) u karċinoma taċ-ċelluli bażali (1% vs 0), b'pazjent wiehded jirrapporta ż-żewġ tipi ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (ara sezzjoni 4). Żewġ każijiet addizzjonali ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma ġew irrappurtati barra mill-faži double-blind tal-istudju DeFi.

Effett tat-tubuli tal-kliwi prossimali

Ġew osservati glikosurija u proteinurja f'52% u 46%, rispettivament, tal-pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat fil-faži double-blind tal-istudju DeFi, meta mqabbla ma' 1% u 39%, rispettivament, f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-glikosurja u l-proteinurja kien ta' 85 ġurnata (medda 55 sa 600 ġurnata) u 72 ġurnata (medda ta' 38 sa 937 ġurnata), rispettivament. Pazjent wiehded fl-istudju DeFi irrapporta disturb tubulari renali b'żieda fl-eskrezzjoni urinaria ta' acidi uriku, glukożju u fosfat, iżda l'ebda eskrezzjoni żejda ta' proteini ta' piż molekulari baxx (beta2-microglobulin) jew xi bidla fil-funzjoni renali. L-avveniment ġie mmaniġġjat bi tnaqqis fid-doża.

Ksur tal-ġhadam

Fil-faži double-blind tal-istudju DeFi, ksur tal-ġhadam kienu rrappurtati f'6% tal-pazjenti li rċewew nirogacestat meta mqabbla ma' l-ebda pazjent li rċieva placebo. Ir-rapporti kollha ta' ksur tal-ġhadam ma kinux serji u ta' Grad 1 jew 2. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' avvenimenti ta' ksur tal-ġhadam f'pazjenti li kienu qed jirċievu nirogacestat kien ta' 125 jum (medda minn 1 sa 739 ġurnata). Avvenimenti ta' ksur fl-ġhadam ma wasslux għal tnaqqis fid-doża jew waqfien tal-kura fi kwalunkwe pazjent li kien qed jingħata nirogacestat.

Popolazzjoni pedjatrika

Disturb tal-epifisi, li jimmanifesta b'hala twessigh tal-pjanċa tat-tkabbir tal-epifisi, kien irrappurtat f'4 minn 26 (15%) pazjent pedjatriku bi pjanċi tat-tkabbir miftuħin ittrattati b'nirogacestat barra mill-istudju DeFi. L-avvenimenti kienu jinkludu epifizioloġi, ksur tal-ġenbejn, disturb tal-epifisjoli, u osteonekrozi. L-4 pazjenti pedjatriki kollha kellhom bejn 11 u 12 sena. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).*

4.9 Doża eċċessiva

Sinjali u sintomi

Is-sintomi ta' doża eċċessiva ta' Ogsiveo huma mistennija li jkunu estensjoni tal-azzjonijiet farmakoloġiċi tiegħu u jistgħu jinkludu dijarea, dardir, rimettar, ipofosfatimija, transaminases elevati, u epistassi.

Ġestjoni ta' doża eċċessiva

Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini, Ogsiveo mhux mistenni li jkun dijalizzabbli f'pazjenti b'livelli normali ta' proteina fis-serum. F'każ ta' doża eċċessiva, il-kura b'Ogsiveo għandha titwaqqaf u għandhom jinbnew miżuri ġenerali ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra; Kodiċi ATC: L01XX81

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nirogacestat huwa inibitur reversibbli u mhux kompetittiv ta' gamma secretase li jimblokka l-attivazzjoni proteolitika tar-riċettur Notch.

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effetti tal-konċentrazzjoni ta' nirogacestat fuq it-titwil tal-intervall QTc kienu mbassra permezz ta' analiżi bbażata fuq mudell. L-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% għall-bidla medja prevista fil-QTcF kienu taħt l-10 msec fis- C_{max} mistennija f'dożi supratherapewtiċi. Għalhekk, l-ebda titwil klinikament sinifikanti fl-intervall QTcF mhu assoċjat ma' dożaġġ terapewtiku ta' Ogsiveo.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju DeFi kien studju ta' Fażi 3 internazzjonali, multiċentriku, randomised (1:1), double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo f'pazjenti adulti b'tumuri desmoid li qed jipprograwwaw. Pazjenti b'tumuri desmoid ikkonfermati istoloġikament li kienu mxew il-quddiem b'≥ 20% kif imkejla minn RECIST v1.1 fi żmien 12 xahar ta' screening u fejn mard progressiv kontinwu ma rriżultax f'riskju sinifikanti immedjat għall-pazjent kienu eliġibbli. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont il-post(ijiet) tat-tumur fil-mira (intra-addominali jew extra-addominali). Pazjenti b'tumuri fil-mira multipli li jinsabu kemm fil-post intra-addominali kif ukoll extra-addominali ġew ikklassifikati b'ħala intra-addominali. Il-pazjenti rċewew 150 mg nirogacestat jew plaċebo mill-ħalq darbtejn kuljum f'ċikli ta' 28 jum sal-progressjoni tal-marda, mewt, jew tossiċità inaċċettabbli. Il-kelj ta' effikaċja primarja kien sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS). Il-progressjoni ġiet iddeterminata radjografikament bl-użu ta' RECIST v1.1 minn revizjoni tal-immaġini ċentrali blinded u indipendenti, jew kif evalwat klinikament mill-investigatur u kwalifikata permezz ta' revizjoni blinded, indipendenti, ċentrali, jew b'mewt minhabba kwalunkwe kawża. Miżuri addizzjonali ta' effikaċja kienu jinkludu rata ta' rispons oġġettiv (ORR), bidla mil-linja bażi fl-uġiġħ fiċ-Ċiklu 10, bidla mil-linja bażi fis-severità tas-sintomi speċifiċi tat-tumur desmoid fiċ-Ċiklu 10, bidla mil-linja bażi fil-funzjonament tar-rwol u l-funzjonament fiżiku fiċ-Ċiklu 10, u bidla mil-linja bażi fil-kwalità tal-ħajja ġenerali fiċ-Ċiklu 10. L-uġiġħ tkejjel bil-medja ta' 7 ijiem tal-oġġett #3 (jiġifieri, l-aġħar uġiġħ) mill-Formola Qasira tal-Inventarju Qosor tal-Uġiġħ (BPI). Is-severità tas-sintomi speċifiċi tat-tumur desmoid u l-funzjonament fiżiku tkejjel bl-użu ta' *GOunder/DTRF DESmoid Symptom/Impact Scale* (GODDESS).

Total ta' 142-il pazjent ġew randomizzati: 70 għal nirogacestat u 72 għal plaċebo. B'mod ġenerali, l-età medjana kienet ta' 34 sena (medda: 18 sa 76); 4% kellhom 65 sena jew aktar; 65% kienu nisa; ir-razza kienet 83% Bojod, 6% Suwed, 3% Azjatiċi, u 8% oħra; 73% kellhom status ta' prestazzjoni ECOG (PS) ta' 0, 27% kellhom ECOG PS ta' 1, u < 1% kellhom ECOG PS ta' 2. Tlieta u għoxrin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard intra-addominali jew mard kemm intra- u extra-addominali, u 77% kellhom biss mard extra-addominali. Wiehed u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom mard multifokali u 59% kellhom marda fokali waħda. Minn 105 pazjent bi status magħruf ta' mutazzjoni ta' tumor somatiku, 81% kellhom mutazzjoni *CTNNB1* u 21% kellhom mutazzjoni *APC*. Sbatax fil-mija tal-pazjenti kellhom storja familjali ta' polipożi adenomatoża familjali (FAP). Tlieta u għoxrin fil-mija tal-pazjenti ma kienu rċewew l-ebda terapija minn qabel u 44% kienu rċewew ≥ 3 linji ta' terapija preċedenti. It-terapija preċedenti kienet tinkludi terapija sistemika (61%), kirurgija (53%), u radjoterapija (23%). Sitta u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu kkurati qabel bil-kimoterapija u 33% kienu kkurati qabel b'inibitur tat-tyrosine kinase. Ħamsin fil-mija kellhom BPI-SF numru 3 (l-aġħar uġiġħ) punteġġ ta' ≥ 2 fuq il-linja bażi.

Riżultati ta' effikaċja mill-popolazzjoni ITT, li kienet tinkludi l-pazjenti kollha randomised, huma ppreżentati hawn taħt. It-titjib tal-PFS u l-ORR kien favur nirogacestat irrispettivament mill-karatteristiċi tal-linja bażi inkluz il-post tat-tumur u t-tip ta' terapija preċedenti.

Tabella 3: L-effikaċja tirriżulta f'pazjenti b'tumuri desmoid progressivi RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Plaċebo N = 72
Sopravivenza mingħajr progressjoni		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	12 (17)	37 (51)
Progressjoni radjografika ^a	11 (16)	30 (42)
Progressjoni klinika ^a	1 (1)	6 (8)
Mewt	0	1 (1)
Medjan (xhur) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	15.1 (8.4, NR)
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.29 (0.15, 0.55)	
valur-p ^c	< 0.001	

	Nirogacestat N = 70	Plaċebo N = 72
Rata ta' rispons oġġettiv ^a		
ORR, n (%) 95% CI ^d	29 (41) (29.8, 53.8)	6 (8) (3.1, 17.3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
valur-p ^e	< 0.001	

Taqisriet: CI: intervall ta' kunfidenza; CR: rispons komplet; ORR: rata ta' rispons oġġettiv; PR: rispons parzjali; NR: Mhux Milhuq

^a Evalwat minn reviżjoni ċentrali indipendenti blinded.

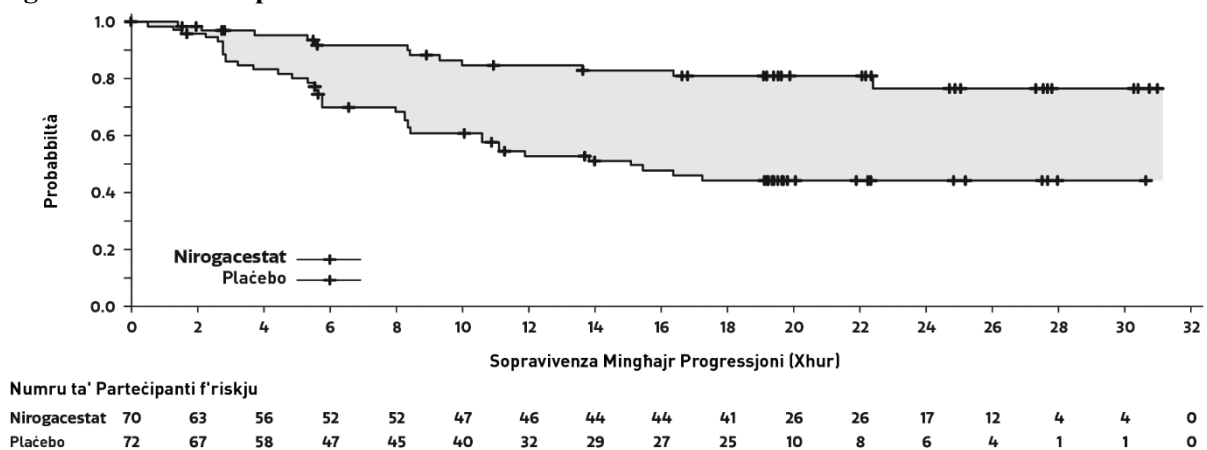
^b Miksuba bl-użu tal-Metodoloġija Kaplan-Meier.

^c Il-valur-p kien minn test ta' log-rank stratifikat fuq naħa waħda.

^d Miksuba bl-użu ta' metodu eżatt ibbażat fuq distribuzzjoni binomjali.

^e valur-p kien minn test Cochran-Mantel-Haenszel fuq żewġ naħat.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier tal-PFS



Nota: Intervalli ta' kunfidenza medjan u 95 % kienu stmati mill-metodu Kaplan-Meier. Minhabba n-numru baxx ta' avvenimenti fil-fergħa ta' nirogacestat, l-istima Kaplan-Meier taż-żmien medjan għall-progressjoni ma setgħetx tiġi stmata.

Riżultati rrappurtati mill-pazjent

Ir-riżultati tal-PFS kienu sostnuti minn bidla mil-linja bażi fl-aġħar uġiħ irrappurtat mill-pazjent li jiffavorixxi l-fergħa ta' nirogacestat fiċ-Ċiklu 10 (-1.6 vs -0.2; differenza medja LS: -1.3; Intervall ta' kunfidenza ta' 95%: -2.1 sa -0.6; $p < 0.001$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini (EMA) ddeferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Osgiveo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura tas-sarkoma tat-tessut artab. Ara t-Taqsim 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-oghla koncentrazzjonijiet ta' nirogacestat jintlaħqu madwar 1.5 sigħat wara l-għoti orali. Il-bijodisponibilità assoluta ta' nirogacestat wara amministrazzjoni orali hija ta' madwar 19.2% (Firxa: 16.2%-24.3%).

Distribuzzjoni

Il-proporzjon tad-demem għall-plażma ta' nirogacestat huwa stmat li huwa madwar 0.5 fil-bnedmin. L-irbit mal-proteini tas-serum huwa madwar 99.6% *in vitro*. Nirogacestat huwa marbut hafna kemm mal-albumina tas-serum uman kif ukoll mal- α -1 acid glycoprotein iżda b'affinità akbar għall- α -1 acid glycoprotein. Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni orali ta' nirogacestat f'pazjenti b'tumur desmoid kien stmat li hu 1430 L.

Bijotrasformazzjoni

Nirogacestat huwa metabolizzat b'mod estensiv prinċipalment minn CYP3A4. Hemm għarfien mhux komplut tal-metaboliti maġġuri jew attivi *in vivo* minħabba limitazzjonijiet biex jiġu skoperti metaboliti mhux radjutikkettati. Bosta metaboliti minuri ġew skoperti fiċ-ċirkolazzjoni u fl-eskreta.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' nirogacestat radjutikkettat f'suġġetti b'saħħithom, madwar 65% tad-doża tigi rkuprata fi żmien 13 jum wara l-għoti; 38% tigi eliminata fl-ippurgar, 17% tigi eliminata fl-awrina, u 10% tat-tikketta rkuprata tinstab fl-arja espirata. Nirogacestat mhux mibdul fl-awrina jammonta għal inqas minn 0.01% u fl-ippurgar għal inqas minn 0.5% tad-doża mogħtija.

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fil-popolazzjoni tat-tumur desmoid tistma half-life ta' eliminazzjoni terminali apparenti ta' madwar 23 siegħa. It-tneħħija sistemika orali apparenti hija ta' madwar 45 L/siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni għal nirogacestat tiżdied b'doži singoli u ripetuti li qed jiżdiedu, b'żidiet proporzjonali fuq il-medda tad-doża ta' 50-150 mg.

Kundizzjonijiet ta' stat fiss jinkisbu b'madwar 7 ijiem wara amministrazzjoni ripetuta. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tistma proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 1.5 f'pazjenti b'tumuri desmoid.

Popolazzjonijiet speċjali

Effetti ta' indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' nirogacestat ġiet evalwata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (HI) abbażi tal-klassifikazzjoni Child-Pugh. L-espożizzjoni totali għal nirogacestat (AUC) ma kinitx affettwata minn indeboliment moderat tal-fwied, iżda l-oghla espożizzjoni (C_{max}) tnaqqset bi 28% b'volum oghla ta' distribuzzjoni u *half-life* itwal.

Effetti ta' indeboliment renali

L-effetti ta' indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' nirogacestat ma' ġewx evalwati fi studju kliniku apposta. F'mudell PopPK, ma' ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinifikanti bejn it-testijiet tal-funzjoni renali u l-farmakokinetika ta' nirogacestat. Kien hemm żewġ individwi b'indeboliment renali hafif u moderat, rispettivament, minn 335 suġġett inklużi fl-analiżi PopPK. L-ebda suġġett b'indeboliment renali sever ma' kien inkluż fl-analiżi PopPK.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji ta' tossiċità ta' dozi ripetuti fil-firien u l-klieb, hafna mit-tossiċità kienu assoċjati ma' inibizzjoni ta' gamma secretase. L-effetti kienu jinkludu atrofiġja tal-ovarji, alterazzjonijiet fiċ-ċiklu tal-estru, tnaqqis fiċ-ċellulità fit-tessut limfojde assoċjat mal-imsaren, u tnaqqis fiċ-ċellulità tan-nodi limfatiċi mesenteriki. Fl-istudju tal-firien, kien osservat tħaxxin tal-pjanċa tat-tkabbir. Barra minn hekk, il-livelli kollha tad-doża evalwati fl-istudju tal-firien urew nefropatija progressiva kronika, fosfolipidożi pulmonari, u nekrozi tal-glandola tal-bżieq b'mod dipendenti mid-doża. Fl-istudju tal-klieb, l-effetti relatati mat-trattament kienu preżenti fl-imsaren, il-milsa, il-bużżieqa tal-marrara, il-fwied, il-kliewi, it-testikoli, u l-ovarji. Is-sejbiet intestinali u tal-fwied kienu assoċjati ma' infjammazzjoni ġeneralizzata u bidliet fil-patoloġija klinika assoċjati fil-biċċa l-kbira tal-klieb. NOAEL ma' ġiex identifikat fl-istudji ta' 3 xhur dwar it-tossiċità orali fil-firien jew klieb. L-inqas doża fl-istudju tal-firien kienet 5 mg/kg/jum (doża ekwivalenti għall-bniedem 50 mg/jum) u fil-kelb l-inqas doża kienet 2 mg/kg/jum (doża ekwivalenti għall-bniedem ta' 70 mg/jum). L-espożizzjonijiet sistemici kienu wkoll taħt l-espożizzjonijiet sistemici umani (AUC) amministrati 150 mg BID ta' nirogacestat.

Karċinoġenicità

Is-sinjalar tal-talja jidher li għandu kemm funzjoni onkoġenika kif ukoll ta' suppress tat-tumur. Il-potenzjal karċinoġeniku ta' nirogacestat ġie evalwat fi studju ta' 6 xhur fuq ġrieden rasH2 transġeniċi. F'dozi sa 100 mg/kg/jum ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' emangiosarkoma. B'100 mg/kg/jum, l-espożizzjonijiet sistemici (AUC) kienu taħt (0.2 darbiet) dawk fil-bnedmin li ngħataw 150 mg BID nirogacestat. Il-potenzjal karċinoġeniku fil-firien ma' ġiex evalwat.

Tossiċità riproduttiva u tal-iżvilupp

Nirogacestat naqqas l-indiċi tal-fertilità kemm fil-firien irġiel kif ukoll nisa, li kkorrelataw ma' atrofiġja tal-ovarji, tnaqqis fil-piżijiet tat-testikoli, u tnaqqis fil-motilità tal-isperma u l-effetti fuq il-morfoloġija tal-isperma. Barra minn hekk, telf bikri tal-embrijuni seħħ fi studji dwar il-fertilità. Fi studju preliminari dwar l-iżvilupp embrijo-fetali, nirogacestat wassal għal telf ta' embrijuni sinifikanti u relatat mad-doża, assorbimenti bikrija mill-ġdid u tnaqqis fil-piż tal-fetu f'embrijuni li għexu. Dawn l-effetti seħħew b'20 mg/kg/jum li rriżultaw f'espożizzjonijiet sistemici taħt (madwar 0.45 darbiet) esponimenti umani wara l-ġhoti ta' nirogacestat f'150 mg BID (ara sezzjoni 4.4).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Kisi tal-pillola

Macrogol polyvinyl alcohol graft copolymer (E 1209)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Glycerol monocaprylocaprate type 1/mono/diglycerides (E471)
Polyvinyl alcohol - partially hydrolyzed (E1203)
FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminium lake (E110)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f' temperatura taħt 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita

Flixxun HDPE b'għeluq reżistenti għat-tfal u sigill tal-induzzjoni li fih 120 jew 180 pillola.

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita

Folji ċari tal-PVC/PVDC b'għatu tal-aluminju li fihom 14 pillola. Pakkett wieħed fih 56 pillola f'4 folji.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Awwissu 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Ogsiveo (nirogacestat) f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex inaqqas l-espożizzjoni in utero għal Ogsiveo (nirogacestat) u r-riskju potenzjali sussegwenti ta' tossiċità embrijo-fetali.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Ogsiveo (nirogacestat) jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu Ogsiveo jew pazjenti li huma mistennija li jużaw Ogsiveo (nirogacestat) għandhom aċċess għal/jingħataw il-materjali edukattivi li ġejjin:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Kartuna għall-pazjent

Materjal edukattiv għat-tobba:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-gwida għal professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Il-gwida għal professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Nirogacestat jista' jikkawża ħsara lill-embrijo-fetu, inkluż telf tal-fetu, meta jingħata lil mara tqila.
- Nirogacestat huwa kontraindikata f'nisa tqal u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva hafna.
- Għandu jsir test tat-tqala u jkun negattiv qabel il-bidu tal-kura b'nirogacestat.
- Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'nirogacestat u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' nirogacestat.
- Nirogacestat jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw mill-inqas metodu wieħed ta' kontraċezzjoni effettiv hafna (bħal apparat intrauterin) jew żewġ forom komplementari ta' kontraċezzjoni inkluż metodu ta' barriera.
- Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' ħsara embrijo-fetali u l-użu ta' miżuri kontraċettivi xierqa qabel ma tibda l-kura b'nirogacestat.
- Testijiet tat-tqala waqt kura b'nirogacestat għandhom jiġu kkunsidrati għal nisa li jista' jkollhom it-tfal li jesperjenzaw amenorrea.
- Pazjenti rġiel b'sieħba nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'nirogacestat u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' nirogacestat.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jgħidu lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jissuspettaw li huma tqal.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw il-kartuna tal-pazjent.

Kartuna għall-pazjent:

Il-kartuna tal-pazjent għandha tinkludi l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Nirogacestat jista' jikkawża ħsara embrijo-fetali, inkluż telf tal-fetu, meta jintuża waqt it-tqala.
- Pazjenti li huma nisa li jista' jkollhom it-tfal, u pazjenti rġiel b'sieħba nisa li jistgħu jkollhom it-tfal, għandhom jużaw metodi kontraċettivi effettivi hafna waqt it-trattament b'nirogacestat u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.
- Jekk inti mara li tista' tingħad tqila jew raġel b'sieħba li tista' tingħad tqila, inti trid tuża minn tal-inqas metodu wieħed effettiv hafna ta' kontraċezzjoni (bħal apparat intrauterin) jew żewġ forom kumplementari ta' kontraċezzjoni li jinkludu metodu ta' barriera.

- Jekk tissuspetta li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'nirogacestat ikkuntattja lill-onkologu kuranti tiegħek immedjatament. Jekk inti tqila, m'għandekx tiehu nirogacestat.

- **Obbligu li titwettaq miżura ta' wara l-awtorizzazzjoni**

L-MAH għandu jlesti, fil-perjodu ta' żmien iddikjarat, il-miżura t'hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data ta' skadenza
L-applikant huwa meħtieġ li jiżviluppa miżuri effettivi (jiġifieri formulazzjoni, proċess ta' manifattura u/jew strateġija ta' kontroll ottimizzati) biex jiżgura li s-somma tal-impuritajiet ASYM-136911 u ASYM-136912 ma taqbiżx il-limitu AI ta' 1.5 µg/kuljum matul iż-żmien kemm idum tajjeb u jissottometti l-varjazzjoni xierqa biex jimplimenta l-bidla(iet) u jissikka l-limitu tal-ispeċifikazzjoni għar-rilaxx u żmien kemm idum tajjeb għal NMT 1.5 µg/kuljum fil-prodott lest.	Q3 2027
Għandu jiġi sottomess rapport ta' progress.	Q3 2026

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg nirogacestat (bhala nirogacestat dihydrobromide).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sunset yellow FCF (E110). Ara l-Fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ibla' shiħ. La tkissirx, tomghodx u lanqas tghaffiġx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1932/001 120 pillola miksija b'rita
EU/1/25/1932/002 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU– DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose u E110, ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola
120 pillola
180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali. Ibla' shiħ.
La tkissirx, tomghodx u lanqas tghaffiġx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1932/001 120 pillola miksija b'rita

EU/1/25/1932/002 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU– DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg nirogacestat (bhala nirogacestat dihydrobromide)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sunset yellow FCF (E110). Ara l-Fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ibla' shiħ. La tkissirx, tomghodx u lanqas tghaffiġx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1932/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU– DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

2. ISEM ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg nirogacestat (bhala nirogacestat dihydrobromide)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sunset yellow FCF (E110). Ara l-Fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ibla' shih. La tkissirx, tomghodx u lanqas tghaffiġx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen f' temperatura taħt 25°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place
Dublin 2, D02 P283
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1932/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

2. ISEM ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita
Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita
Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita
nirogacestat

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ogsiveo u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ogsiveo
3. Kif għandek tiehu Ogsiveo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ogsiveo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ogsiveo u għalxiex jintuża

Ogsiveo huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva nirogacestat li tinibixxi proteina msejha gamma-secretase. L-inibituri tal-gamma-secretase jitrattaw il-kanċer billi jwaqqfu l-attività ta' ċerti proteini li huma involuti fit-tkabbir taċ-ċelloli tal-kanċer.

Ogsiveo jintuża f'adulti biex jikkura tumuri desmoid li qed jipprograw (tumuri fit-tessut artab li jiffurmaw ftessut fibruż (konnettiv), generalment fid-dirgħajn, fir-riglejn jew fl-addome, li ma jinfirxux għal postijiet oħra). Jintuża f'adulti li jehtiegu trattament b'mediċina mogħtija mill-ħalq jew injezzjoni (terapija sistemika).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ogsiveo

Tihux Ogsiveo:

- jekk inti allergiku għal nirogacestat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla f'sezzjoni 6).
- Jekk inti tqila (ara s-sezzjoni dwar it-Tqala hawn taħt)
- Jekk tista' toħroġ tqila u ma tkunx qed tuża kontraċezzjoni effettiva ħafna (kontroll tat-twelid) (ara s-sezzjoni dwar il-Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa hawn taħt).
- Jekk inti qed tredda' (ara s-sezzjoni dwar it-Treddigh hawn taħt).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk jiġrilek xi waħda minn dawn li ġejjin waqt li tkun qed tiehu Ogsiveo (ara wkoll sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).

- **Jekk ikollok dijarea severa jew dijarea li ddum aktar minn jumejn** u ma tirrispondix għat-trattament, ieqaf hu il-medicina u fittex parir mediku minnufih. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Ogsiveo sakemm is-sintomi tiegħek jitjiebu, jagħtik medicini ohra, jnaqqas id-doża jew jgħidlek biex tixrob aktar fluwidi.
- **Jekk ikollok raxx** għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun. It-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina biex tikkura dawn jew jista' jwaqqaf it-trattament b'Ogsiveo jew inaqas id-doża.
- **Problemi fl-ovarji.** Tista' tesperjenza sintomi bħal fwawar, għaraq bil-lejl, nixfa vaginali u bidliet fiċ-ċiklu mestruwali, inkluzi perjodi irregolari jew ebda perjodi. Dawn l-effetti sekondarji waqfu fil-maġġoranza tan-nisa waqt li kienu għadhom fuq kura u fin-nisa kollha li waqfu jiehdu Ogsiveo.

Eżaminazzjonijiet:

- It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-elettroliti (imluha) u funzjoni tal-fwied waqt it-trattament
- **Kanċers tal-gilda.** Ċerti tipi ta' kanċer tal-gilda, imsejha karċinoma taċ-ċelluli bażali u karċinoma taċ-ċelluli squamous, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Ogsiveo. It-tabib tiegħek għandu jwettaq eżaminazzjonijiet regolari tal-gilda tiegħek waqt it-trattament b'Ogsiveo. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi leżjonijiet tal-gilda godda jew li qed jinbidlu bħal nefha żgħira bajda jew kulur il-laħam, irqajja ħamra bil-qxur, ferita miftuħa, jew felula li tista' tagħmel qoxra jew tiffirma demm faċilment.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Ogsiveo lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'din il-popolazzjoni. Ogsiveo jista' jkun ta' detriment għat-ktabbir tal-għadam fi tfal li qed jikbru.

Medicini ohra u Ogsiveo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra, inkluz medicini erbali, waqt li qed tircievi Ogsiveo.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- Clarithromycin, erythromycin - użati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi
- Itraconazole, ketoconazole, fluconazole - użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali serji
- Cyclosporine, tacrolimus - użat biex jipprevjeni r-rifjut tat-trapjant
- Fostamatinib - użat biex jikkura għadd baxx ta' plejtlits fid-demem
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz u etravirine - użati għall-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV/AIDS
- Diltiazem - użat biex jikkura pressjoni tad-demem għolja u uġiġh fis-sider
- Agenti kontraċettivi ormonali (medicini kontraċettivi) (ara s-sezzjoni Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa hawn taħt)
- Rifampicin - użat għall-kura tat-tuberkulozi (TB)
- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital - jintużaw għall-kura tal-epilessija
- St John's wort (*Hypericum perforatum*) - medicina erbali użata għad-dipressjoni
- Midazolam użat għall-anestesija, sedazzjoni jew biex inaqas l-ansjetà
- Digitoxin, dofetilide - użati għall-kura ta' kundizzjonijiet tal-qalb jew biex jikkoreġġu taħbit irregolari tal-qalb
- Warfarin - użat biex iraqqaq id-demem tiegħek

- Antaċidi (medicini li jaħdmu għal żmien qasir li fihom minerali bħal kalċju, manjesju, aluminju jew bikarbonat li jinnewtralizzaw l-aċidu fl-istonku tiegħek) Dawn il-medicini jistgħu jinterferixxu mal-assorbiment ta' Ogsiveo u jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb. Hu Ogsiveo sagħtejn qabel jew sagħtejn wara li tiehu l-antaċidu.
- Imblokkaturi H2 (bħal famotidine u cimetidine), u inibituri tal-pompa tal-protoni (bħal omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, u rabeprazole) - użati biex inaqqsu l-aċidu fl-istonku. Dawn il-medicini jistgħu jinterferixxu mal-assorbiment ta' Ogsiveo u jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb u m'għandekx tiehu dawn waqt il-kura b'Ogsiveo.

Ogsiveo ma' ikel u xorb

Evita li tikkonsma grejpfrut u meraq tal-grejpfrut meta tiehu Ogsiveo peress li dan jista' jżid il-probabbiltà u/jew is-severità ta' effetti sekondarji.

Tqala

Tieħux Ogsiveo jekk inti tqila. Jekk tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek jiċċekkja jekk intix tqila qabel tibda l-kura b'Ogsiveo. Ikollok ukoll testijiet tat-tqala waqt il-kura tiegħek jekk waqft ikollok il-perjodu jew jekk kellek fsada mestrwali mhux tas-soltu. Jekk tissuspetta li tista' tkun tqila, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament. Jekk inti tqila, trid tieqaf tiehu Ogsiveo. Ogsiveo jista' jikkawża ħsara lit-tarbija fil-ġuf jekk jittiehed waqt it-tqala.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila jew raġel b'sieħba li tista' tinqabad tqila, għandek tuża' minn tal-inqas metodu wieħed ta' kontraċezzjoni effettiva ħafna (apparat intrauterin) jew żewġ forom komplementari ta' kontraċezzjoni inkluż metodu ta' barriera (bħal condoms flimkien ma' spermicida) waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgħa wara l-aħħar doża. Kellem lill-provveditur tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar metodi ta' kontroll tat-twelid li jistgħu jkunu tajbin għalik.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Ogsiveo jgħaddix ġol-ħalib tas-sider. Treddax waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

Fuq il-baži ta' sejbiet fi studji fuq l-annimali, Ogsiveo jista' jfixxkel il-fertilità tan-nisa u l-irġiel. M'hemm l-ebda data dwar il-fertilità fil-bnedmin.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jagħtu bajd (ooċiti) waqt il-kura u għal ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ogsiveo.

L-irġiel m'għandhomx jagħtu sperma waqt il-kura b'Ogsiveo u għal ġimgħa wara l-aħħar doża.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ogsiveo m'għandu l-ebda influwenza jew influwenza negligibbli fuq il-hila biex issuq jew il-kapaċità li tuża magni, madankollu, peress li għeja u sturdament jistgħu jseħħu f'pazjenti li qed jiehdu nirogacestat, oqgħod attent jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji.

Ogsiveo fih il-lactose

Ogsiveo fih il-lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Ogsiveo fih is-sodju

Kull pillola miksija b'rita fiha inqas minn 23 mg sodju (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda). Dan ifisser li Ogsiveo huwa essenzjalment hieles mis-sodju.

Ogsiveo fih sunset yellow FCF (E 110)

Ogsiveo fih sunset yellow FCF (E 110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif ghandek tiehu Ogsiveo

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina eżattament kif qallek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm tiehu

Id-doża rakkomandata hija 150 mg li għandha tittiehed darbtejn kuljum, doża waħda filgħodu u doża waħda filgħaxija.

Tiehu Ogsiveo

- Ibla' l-pillola shiħa.
- Tkissirx, tfarrakx jew tomghodx il-pillola. Il-pillola tista' tittiehed mal-jew mingħajr ikel.
- Tikkonsmax grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut waqt li qed tiehu Ogsiveo.
- Jekk it-tabib tiegħek qallek biex tiehu medicina kontra l-aċidu, hu Ogsiveo sagħtejn qabel jew sagħtejn wara li tiehu l-antaċidu (ara sezzjoni 2 “Mediċini oħra u Ogsiveo”).

Jekk tiehu Ogsiveo aktar milli suppost

Jekk haadt aktar pilloli milli suppost, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih. Jista' jkollok dijarea, dardir, rimettar, u fsada mill-immieher.

Jekk tinsa tiehu Ogsiveo

Aqbez id-doża li tkun insejt u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin regolari tiegħek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

- **Jekk tesperjenza dijarea severa jew dijarea li ddum aktar minn jumejn u ma tirrispondix għat-trattament, waqqaf il-medicina u fittex parir mediku immedjament.** Komuni ħafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10).
- **Jekk tesperjenza raxx, nefhiet żgħar bl-uġiħ fil-koxxa, taht il-koxox, fil-warrani jew taht sidrek, jew ħbub madwar il-baži tax-xagħar tiegħek, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek mill-aktar fis possibbli.** Komuni ħafna (jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10).

Effetti sekondarji oħra

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni ħafna (li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'10):

- nawsja
- feriti jew uġiħ fil-ħalq (stomatite)
- ħalq xott
- ġilda xotta
- ħakk (prurite)
- telf ta' xagħar (alopecja)
- infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar (follikulite)
- livelli baxxi ta' fosfat (ipofosfatimija) u potassju li jidhru f'testijiet tad-dem (ipokalemija)
- uġiħ ta' ras
- sturdament
- bidliet fil-livelli tal-proteini (proteinurja) u taz-zokkor fl-awrina tiegħek (glikosurja)

- żieda fin-numru ta' tip ta' ċelluli bojod tad-dem (eosinofilja)
- valuri anormali tal-laboratorju għall-funzjoni tal-fwied (żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) u żieda fl-aspartate aminotransferase (AST))
- problemi fl-ovarji bħal fwawar, għaraq bil-lejl, nixfa vaginali u bidliet fiċ-ċiklu mestrwali, inkluż perjodi irregolari jew l-ebda perjodi (tossicità tal-ovarji).
- sogħla
- infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq (imnieher u gerżuma) (infezzjonijiet tal-apparat respiratorju ta' fuq)
- diffikultà biex tiehu n-nifs (dispnea)
- fsada mill-imnieher (epistassi)
- thossok għajjen (gheja)
- sintomi simili għall-influwenza (mard simili għall-influwenza)

Komuni (li jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f'10):

- kundizzjoni tal-gilda bl-uġiġh li tikkawża ċapep u axxessi f'żoni bil-glandoli tal-għaraq, bħall-groin u taħt l-idejn (idradentite)
- kanċer tal-gilda (karċinoma taċ-ċelluli bażali, karċinoma taċ-ċelluli squamous). Sintomi jistgħu jinkludu hotob żgħir abjad jew kulur il-laħam, garża ħamra bil-qoxra, uġiġh miftuħ, jew felul li jista' jfarraġ jew joħroġ id-dem (faċilment).
- problemi fil-kliwi (disturb tubulari renali)
- ksur tal-għadam

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).^{*} Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ogsiveo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen f'temperatura taħt 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ogsiveo

Is-sustanza attiva hi nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' nirogacestat (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' nirogacestat, (bħala nirogacestat dihydrobromide).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola: cellulose microcrystalline, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, u magnesium stearate.

Kisi: Macrogol polyvinyl alcohol graft copolymer (E 1209), talc (E553b), titanium dioxide (E171), glycerol monocaprylocaprate type 1/mono/diglycerides (E471), polyvinyl alcohol - partially hydrolysed (E1203), FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminium lake (E110), iron oxide yellow (E172)

Ara t-taqsim 2 "Ogsiveo fih lactose, sodium u sunset yellow".

Kif jidher Ogsiveo u l-kontenut tal-pakkett

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita

Ogsiveo 50 mg pilloli miksija b'rita huma tondi u oranġjo, imnaqqxa b'"50" fuq naħa waħda u huma 8 mm f'dijametru. Il-pilloli huma fornuti fi flixkun HDPE b'għeluq reżistenti għat-tfal u sigill ta' induzzjoni li fih 120 jew 180 pillola.

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita / Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita

Ogsiveo 100 mg pilloli miksija b'rita huma tondi u oranġjo ċar, imnaqqxa b'"100" fuq naħa waħda u huma 10 mm f'dijametru.

Ogsiveo 150 mg pilloli miksija b'rita huma ovali u oranġjo isfar, imnaqqxa b'"150" fuq naħa waħda u huma ta' daqs 8.5 x 17.5 mm.

Il-pilloli huma fornuti f'kartuni li fihom 56 pillola miksija b'rita f'folji ċari tal-PVC/PVDC li fihom 14-il pillola f'kull folja.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Hamilton House, 28 Fitzwilliam Place

Dublin 2, D02 P283

L-Irlanda

Tel: +49 800 428 3289

Manifattur

Patheon France S.A.S

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Franza

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Strasse 51-61

D-59320 Ennigerloh

il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>