

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten
Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten
Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 57,8 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet bevat zonnegeel FCF (E110).

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 115,7 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet bevat zonnegeel FCF (E110).

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 173,5 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet bevat zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten

Ronde, biconvexe, oranje filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm, en met aan één kant '50' ingegraveerd.

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, lichtoranje filmomhulde tabletten met een diameter van 10 mm, en met aan één kant '100' ingegraveerd.

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten

Ovale, geeloranje filmomhulde tabletten met een breedte van 8,5 mm en een lengte van 17,5 mm, en met aan één kant '150' ingegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ogsiveo als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve desmoïdtumoren die systemische behandeling nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ogsiveo dient te worden gestart en gemonitord door een arts met ervaring in het gebruik van antikankertherapieën.

Dosering

De aanbevolen dosering is 150 mg Ogsiveo tweemaal daags: één dosis in de ochtend en één dosis in de avond. Deze dosis mag niet worden overschreden.

Duur van de behandeling

Ogsiveo moet worden voortgezet totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gemiste dosis

Als een dosis Ogsiveo wordt gemist, mogen patiënten geen aanvullende dosis nemen. Patiënten dienen de volgende voorgeschreven dosis te nemen.

Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

De aanbevolen dosisaanpassingen bij geselecteerde bijwerkingen staan vermeld in tabel 1.

Bij andere ernstige bijwerkingen, of in geval van levensbedreigende bijwerkingen, dient Ogsiveo tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde. Ogsiveo mag uitsluitend worden herstart in een dosis van 100 mg tweemaal daags en uitsluitend na zorgvuldige afweging van het potentiële voordeel en de waarschijnlijkheid van recidief van de bijwerking. Ogsiveo moet permanent stopgezet worden bij recidief van een ernstige of levensbedreigende bijwerking na hernieuwde blootstelling met de verlaagde dosis.

Dosisaanpassingen dienen plaats te vinden indien patiënten de volgende bijwerkingen ervaren (de graden verwijzen naar de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*):

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen bij bijwerkingen bij patiënten behandeld met Ogsiveo

Bijwerking	Aanbevolen actie
Diarree	
Diarree van graad 3 die ≥ 3 dagen persisteert, ondanks maximale medische behandeling	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
Huidreacties	
Folliculitis van graad 3	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
Maculo-papulaire rash van graad 3	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
Hidradenitis van graad 3	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
Elektrolytafwijkingen	
Hypofosfatemie van graad 3 die ≥ 7 dagen persisteert, ondanks maximale substitutietherapie	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
Hypokaliëmie van graad 3 ondanks maximale substitutietherapie	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de bijwerking is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
Leverafwijkingen	
Alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) ≥ 3 tot $5 \times$ ULN	Ogsiveo dient tijdelijk stopgezet te worden totdat de ALAT- of ASAT-waarde, of beide waarden, is/zijn afgenomen tot $< 3 \times$ ULN of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags.
ALAT of ASAT $> 5 \times$ ULN	Ogsiveo moet permanent stopgezet worden.
Andere bijwerkingen	
Anafylaxie of andere ernstige overgevoeligheidsreactie	Ogsiveo moet permanent stopgezet worden.

Speciale patiëntengroepen*Ouderen*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn.
De klinische gegevens bij patiënten van 65 jaar of ouder zijn beperkt.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.
Toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctievermindering

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

Toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ogsiveo bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Ogsiveo mag bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar niet worden gebruikt vanwege potentiële veiligheidsbezwaren voor de structurele en functionele groei. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Ogsiveo is bedoeld voor oraal gebruik.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten mogen niet worden gebroken, gekauwd of fijn gemaakt, omdat er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn die andere toedieningsmethoden ondersteunen.

Patiënten mogen geen grapefruit eten en geen grapefruitsap drinken in de periode dat ze Ogsiveo gebruiken (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diarree

Diarree werd gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten die tijdens de behandeling met nirogacestat diarree ervaren, moeten gemonitord en met antidiarrhoica behandeld worden. In geval van diarree van graad 3 die ≥ 3 dagen persisteert ondanks maximale medische behandeling, dient nirogacestat tijdelijk stopgezet te worden totdat de diarree is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.2).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Dermatologische reacties, waaronder maculo-papulaire rash, folliculitis en hidradenitis, werden gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten tijdens de gehele behandelingsperiode worden gemonitord op dermatologische reacties en worden behandeld op klinische indicatie. In geval van dermatologische reacties van graad 3 dient nirogacestat tijdelijk stopgezet te worden totdat de reacties zijn afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.2).

Ovariële toxiciteit

Ovariële toxiciteit werd gemeld bij vrouwelijke patiënten die zwanger konden worden en nirogacestat kregen (zie rubriek 4.8). Ovariële toxiciteit, vastgesteld op basis van abnormale voortplantingshormoonspiegels of perimenopauzale symptomen, werd gemeld bij 75% van vrouwen die zwanger konden worden en in het DeFi-onderzoek nirogacestat kregen. Op basis van de meldingen

verdween bij 79% van de vrouwen die zwanger konden worden de ovariële toxiciteit tijdens de behandeling. Follow-up-informatie is beschikbaar voor alle 27 patiënten, op twee na; na het stoppen van de behandeling was de ovariële toxiciteit volgens de meldingen verdwenen bij alle vrouwen die zwanger konden worden voor wie gegevens beschikbaar waren (zie rubriek 4.8). De effecten van nirogacestat op de vruchtbaarheid bij de mens zijn onbekend. Op basis van bevindingen uit onderzoek bij dieren is de vruchtbaarheid van vrouwen mogelijk verminderd. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden ingelicht over het risico van ovariële toxiciteit voordat behandeling met nirogacestat wordt gestart. Patiënten dienen te worden gemonitord op veranderingen in de regelmaat van de menstruatiecyclus of op ontwikkeling van symptomen van oestrogeendeficiëntie, waaronder opvliegers, nachtelijk zweten en vaginale droogheid.

Elektrolytafwijkingen

Elektrolytafwijkingen, waaronder hypofosfatemie en hypokaliëmie, werden gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen (zie rubriek 4.8). De fosfaat- en kaliumspiegel moet regelmatig gecontroleerd en zo nodig aangevuld worden. In geval van hypofosfatemie van graad 3 die ≥ 7 dagen persisteert ondanks maximale substitutietherapie, dient nirogacestat tijdelijk stopgezet te worden totdat de hypofosfatemie is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.2). In geval van hypokaliëmie van welke duur dan ook, ondanks maximale substitutietherapie, dient nirogacestat tijdelijk stopgezet te worden totdat de hypokaliëmie is afgenomen tot graad ≤ 1 of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.2).

Leverafwijkingen

Verhoogde ALAT- en/of ASAT-waarden werden gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen (zie rubriek 4.8). Leverfunctietestwaarden moeten regelmatig worden gecontroleerd. In geval van ALAT en/of ASAT ≥ 3 tot $5 \times$ ULN dient nirogacestat tijdelijk stopgezet te worden totdat de ALAT- of ASAT-waarde, of beide waarden, is/zijn afgenomen tot $< 3 \times$ ULN of de uitgangswaarde; vervolgens moet het middel herstart worden in een dosis van 100 mg tweemaal daags. In geval van ALAT en/of ASAT $> 5 \times$ ULN moet nirogacestat permanent stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

Niet-melanome huidkankers

Niet-melanome huidkankers (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) werden gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen (zie rubriek 4.8). Vóór het starten van nirogacestat en routinematig tijdens de behandeling met nirogacestat dient huidonderzoek plaats te vinden. De gevallen dienen volgens de klinische werkwijzen behandeld te worden en de patiënten kunnen de behandeling met nirogacestat voortzetten zonder dosisaanpassing.

Embryo-foetale toxiciteit – Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Nirogacestat kan bij toediening aan een zwangere vrouw schadelijk zijn voor de foetus (zie rubriek 4.6 en 5.3). Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het mogelijke risico voor een foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voordat de behandeling met nirogacestat wordt gestart. Zwangerschapstests tijdens de behandeling met nirogacestat dienen te worden overwogen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en amenorroe ervaren. Vrouwen die zwanger kunnen worden en nirogacestat krijgen, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met nirogacestat en gedurende 1 week na de laatste dosis nirogacestat (zie rubriek 4.6). Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden verteld dat ze hun zorgverlener onmiddellijk moeten informeren over een bekende of vermoede zwangerschap, en zij moeten stoppen met het gebruik van nirogacestat als ze zwanger worden.

Aan mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet worden verteld dat ze zeer effectieve anticonceptiemethoden moeten gebruiken tijdens de behandeling met nirogacestat en gedurende 1 week na de laatste dosis nirogacestat (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose (zie rubriek 2 en 6.1). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat zonnegeel FCF (E110) (zie rubriek 2 en 6.1), wat allergische reacties kan veroorzaken.

Elke filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is (zie rubriek 6.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Nirogacestat wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp).

Middelen die serumconcentraties van nirogacestat kunnen verhogen

Effect van matige en sterke CYP3A4-remmers

In een klinisch onderzoek zorgde gelijktijdige toediening van itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer en P-gp-remmer) voor een verhoging van de C_{max} van nirogacestat met een factor 2,5 en de AUC met een factor 8,2. Gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-remmers resulteert naar verwachting eveneens in klinisch relevante verhogingen van de blootstelling.

Gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 (bijv. claritromycine, oraal ketoconazol, itraconazol) en matige remmers van CYP3A4 (bijv. erytromycine en fluconazol) dient daarom te worden vermeden.

Alternatieve gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zonder of met minimale CYP3A4-remming dienen te worden overwogen. Als therapeutische alternatieven niet beschikbaar zijn, dient Ogsiveo onmiddellijk te worden onderbroken gedurende de periode waarin een sterke of matige CYP3A4-remmer wordt gegeven.

Patiënten mogen in de periode dat ze Ogsiveo gebruiken geen grapefruit eten en grapefruitsap drinken omdat hier remmers van CYP3A4 in zitten (zie rubriek 4.2).

Middelen die serumconcentraties van nirogacestat kunnen verlagen

Effect van sterke en matige CYP3A4-inductoren

De effecten van CYP3A4-inductoren op de blootstelling aan nirogacestat zijn niet bestudeerd in klinisch onderzoek. De verwachting is dat matige en sterke inductoren resulteren in klinisch relevante afnames van de blootstelling aan nirogacestat, wat kan leiden tot verminderde werkzaamheid. Gelijktijdig behandeling met sterke inductoren van CYP3A4 (bijv. carbamazepine, fenytoïne, rifampicine, fenobarbital en sint-janskruid) en matige CYP3A4-inductoren (bijv. efavirenz en etravirine) dient daarom te worden vermeden. Bij patiënten voor wie CYP3A4-inductoren geïndiceerd zijn, dienen alternatieve middelen met minder enzyminductiepotentieel te worden gekozen.

Effect van zuurverlagende middelen

Nirogacestat heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een substantieel verlaagde oplosbaarheid bij een pH hoger dan 6,0. De effecten van zuurverlagende middelen (d.w.z. H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers en antacida) op de blootstelling aan nirogacestat zijn niet bestudeerd in klinisch onderzoek; gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen kan echter de biologische

beschikbaarheid van nirogacestat verminderen. Gelijktijdig gebruik van Ogsiveo met protonpompremmers en H2-blokkers wordt niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik met zuurverlagende middelen echter niet kan worden vermeden, kan Ogsiveo alternerend met antacida worden ingezet door Ogsiveo 2 uur vóór of 2 uur na antacidumgebruik toe te dienen.

Effect van nirogacestat op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

CYP-substraten

Een geneesmiddeleninteractieonderzoek onder gezonde vrijwilligers waarbij onderzoek werd gedaan naar de effecten van meerdere doses nirogacestat, in een dosering van 95 mg eenmaal daags, op de blootstelling aan midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, resulteerde in een 1,3-voudige toename van de $C_{\max}$ van midazolam en een 1,6-voudige toename van de AUC van midazolam. Het effect van de klinische dosis nirogacestat (150 mg tweemaal daags) op de blootstelling aan midazolam is niet bestudeerd en kan anders zijn. Ogsiveo mag niet worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. cyclosporine, tacrolimus, digitoxine, warfarine, carbamazepine).

Aangezien er geen onderzoek naar het effect van nirogacestat op de blootstelling aan systemische anticonceptieve steroïden is uitgevoerd, is het onbekend of nirogacestat de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva vermindert. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken (zie rubriek 4.6).

Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat nirogacestat CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2B6 kan induceren; er bestaat derhalve een risico dat nirogacestat een verlaagde blootstelling aan substraten van deze enzymen kan veroorzaken. Wanneer substraten van CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2B6 worden toegediend bij gebruik van Ogsiveo, dient een evaluatie op verminderde werkzaamheid van het substraat te worden uitgevoerd en kan een aanpassing van de dosis van het substraat vereist zijn om optimale plasmaconcentraties te behouden.

Geneesmiddeltransporteiwit-systemen

Een geneesmiddeleninteractieonderzoek met een enkelvoudige dosis toonde aan dat nirogacestat geen nadelige invloed had op de blootstelling aan dabigatran, een P-gp-substraat, wat de afwezigheid van klinisch betekenisvolle remming van P-gp door nirogacestat ondersteunt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat ze een zwangerschap moeten voorkomen tijdens de behandeling met Ogsiveo (zie rubriek 4.4).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met Ogsiveo en gedurende 1 week na de laatste dosis Ogsiveo (zie rubriek 4.4). Het is onbekend of nirogacestat de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva vermindert. Patiënten moeten erover geïnformeerd worden dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (bijvoorbeeld een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, moeten gebruiken tijdens de behandeling met Ogsiveo en gedurende 1 week na de laatste dosis Ogsiveo. Aan vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden meegedeeld dat ze hun zorgverlener onmiddellijk moeten informeren over een bekende of vermoede zwangerschap, en zij moeten stoppen met het gebruik van Ogsiveo als ze zwanger worden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen geen eicellen (oöcyten) doneren tijdens de behandeling met Ogsiveo en gedurende 1 week na de laatste dosis Ogsiveo.

Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met Ogsiveo en gedurende 1 week na de

laatste dosis Ogsiveo (zie rubriek 4.4). Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met Ogsiveo en gedurende 1 week na de laatste dosis Ogsiveo.

Zwangerschap

Op basis van bevindingen uit dieronderzoek en het werkingsmechanisme van Ogsiveo kan Ogsiveo bij toediening aan een zwangere vrouw schadelijk zijn voor de foetus. Ogsiveo is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.3 en 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voordat de behandeling met Ogsiveo wordt gestart. Zwangerschapstests tijdens de behandeling met Ogsiveo dienen te worden overwogen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en amenorroe ervaren. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het mogelijke risico voor een foetus. Als een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Ogsiveo, moet de behandeling worden stopgezet. Een spontane abortus werd gemeld door een vrouw in het DeFi-onderzoek die zwanger werd tijdens de behandeling met nirogacestat.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van nirogacestat of de metaboliëten ervan in menselijke of dierlijke melk, noch over de effecten ervan op pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie. Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij een kind dat borstvoeding krijgt, mogen vrouwen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Ogsiveo en gedurende 1 week na de laatste dosis Ogsiveo (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd bij mensen. Het effect van Ogsiveo op de vruchtbaarheid bij de mens is niet bekend. Op basis van bevindingen uit onderzoek bij dieren is de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen mogelijk verminderd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ogsiveo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien vermoeidheid en duizeligheid kunnen optreden bij patiënten die nirogacestat gebruiken (zie rubriek 4.8), moet bij het autorijden of bedienen van machines voorzichtigheid worden betracht door patiënten die deze bijwerkingen ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn: diarree (85%), huiduitslag (65%), ovariële toxiciteit bij vrouwen die zwanger kunnen worden (60%), misselijkheid (59%), vermoeidheid (50%), hypofosfatemie (50%), hoofdpijn (40%) en stomatitis (40%).

De vaakst gemelde ernstige bijwerking was ovariële toxiciteit (voortijdige menopauze, 3%). De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen waren diarree (16%) en hypofosfatemie (13%).

Permanente stopzetting van nirogacestat vanwege een bijwerking vond plaats bij 19% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot stopzetting leidden, waren diarree (5%), ovariële toxiciteit (5%) en ALAT verhoogd (3%).

De frequentie van onderbreking van de toediening van nirogacestat vanwege bijwerkingen bedroeg 59%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot onderbreking van de toediening leidden, waren diarree (11%), maculo-papulaire rash (10%), hypofosfatemie (6%) en misselijkheid (5%).

De frequentie van verlaging van de dosis van nirogacestat vanwege bijwerkingen bedroeg 44%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, waren diarree (9%), maculo-papulaire rash (6%), stomatitis (3%) en hypofosfatemie (3%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Tenzij anders vermeld, zijn de frequenties van de bijwerkingen gebaseerd op frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken zoals vastgesteld bij 88 patiënten die in klinisch onderzoek werden blootgesteld aan nirogacestat 150 mg tweemaal daags gedurende een mediane periode van 21,5 maanden.

De bijwerkingen zijn in volgorde van frequentie gerangschikt volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Gemelde bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Alle graden	Graad 3-4
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak
	Stomatitis ^a	Zeer vaak	Vaak
	Droge mond	Zeer vaak	--
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^b	Zeer vaak	Vaak
	Alopecia	Zeer vaak	--
	Folliculitis	Zeer vaak	Vaak
	Hidradenitis	Vaak	Vaak
	Droge huid	Zeer vaak	--
	Pruritus	Zeer vaak	--
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd	Basaalcelcarcinoom	Vaak	--
	Plaveiselcelcarcinoom ^c	Vaak	--
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Hypokaliëmie	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	--
	Duizeligheid	Zeer vaak	--
Onderzoeken	Proteïnurie	Zeer vaak	--
	Glucosurie	Zeer vaak	--
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Zeer vaak	--
Nier- en urinewegaandoeningen	Niertubulusaandoening	Vaak	--
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Botbreuk ^d	Vaak	--
Lever- en galaandoeningen	ALAT verhoogd	Zeer vaak	Vaak
	ASAT verhoogd	Zeer vaak	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ovariële toxiciteit ^e	Zeer vaak	--
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Zeer vaak	--
	Bovenste-luchtweginfectie ^f	Zeer vaak	--
	Dyspneu	Zeer vaak	--
	Bloedneus	Zeer vaak	--
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak
	Influenza-achtige ziekte	Zeer vaak	--

^a Stomatitis omvat stomatitis, mondulceratie, orale pijn en orofaryngeale pijn.

^b Rash omvat maculo-papulaire rash, acneïforme dermatitis, rash, erythemateuze rash, rash pruritus en papulaire rash.

^c Plaveiselcelcarcinoom omvat plaveiselcelcarcinoom van de huid en plaveiselcelcarcinoom.

^d Botbreuk omvat breuk, voetbreuk, handbreuk, spaakbeenbreuk, heupbreuk en ribfractuur.

^e Ovariële toxiciteit omvat eierstokfalen, voortijdige menopauze, amenorroe, oligomenorroe, onregelmatige menstruatie, dysmenorroe, hevig menstrueel bloedverlies, vulvovaginale droogheid, opvliegers, anti-Müllerian hormoon (AMH) verlaagd en follikelstimulerend hormoon (FSH) verhoogd.

^f Bovenste-luchtweginfectie (BLWI) omvat BLWI, virale BLWI, acute sinusitis en sinusitis.

-- Geeft aan dat er geen gevallen werden gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De hieronder vermelde gegevens weerspiegelen resultaten van het gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoek DeFi bij patiënten met desmoïdtumoren behandeld met 150 mg BID nirogacestat (N = 69) of placebo (N = 72) tweemaal daags.

Diarree

In de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek werd diarree gemeld bij 84% van de patiënten die nirogacestat kregen versus 35% van de patiënten die placebo kregen. Graad 3-voorvallen vonden plaats bij respectievelijk 16% en 1% van de patiënten (zie rubriek 4.4). Diarree van graad ≤ 2 verdween bij 74% van de patiënten die doorgingen met de behandeling met nirogacestat. De mediane tijd tot aanvang van diarree bij patiënten die nirogacestat kregen, bedroeg 9 dagen (bereik: 2 tot 234 dagen). Diarree leidde tot dosisverlaging bij 10% en stopzetting van de behandeling bij 7% van de patiënten die nirogacestat kregen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

In de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek werden dermatologische reacties in een hogere incidentie gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen dan bij degenen die placebo kregen; deze reacties omvatten maculo-papulaire rash (32% vs. 6%), hidradenitis (9% vs. 0) en folliculitis (13% vs. 0) (zie rubriek 4.4). De mediane tijd tot voorvallen van rash bedroeg 22 dagen (bereik: 2 tot 603 dagen). Huid- en onderhuidaandoeningen leidden tot dosisverlaging bij 9% van de patiënten die nirogacestat kregen, waaronder maculo-papulaire rash bij 4% en hidradenitis bij 3%. Maculo-papulaire rash leidde tot stopzetting van de behandeling bij 1%.

Ovariële toxiciteit

In de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek maakte 75% van de vrouwen die zwanger konden worden en nirogacestat kregen, melding van ovariële toxiciteit (gedefinieerd als eierstokfalen, voortijdige menopauze, amenorroe, oligomenorroe en menopauze) versus geen van de patiënten die placebo kregen. Er waren drie ernstige bijwerkingen van ovariële toxiciteit, alle voortijdige menopauze, wat goed was voor 11% van alle deelnemers die ovariële toxiciteit meldden. De mediane tijd tot aanvang van ovariële toxiciteit bedroeg 8,9 weken (bereik: 1 dag tot 54 weken) en de totale mediane duur bedroeg 18,9 weken (bereik: 11 dagen tot 215 weken). Op basis van de meldingen verdween bij 79% van de vrouwen die zwanger konden worden de ovariële toxiciteit tijdens de behandeling. Follow-up-informatie is beschikbaar voor alle 27 patiënten, op twee na; na het stoppen van de behandeling verdween de ovariële toxiciteit volgens de meldingen bij alle vrouwen die zwanger konden worden en voor wie gegevens beschikbaar waren. De mediane tijd tot verdwijnen na stopzetting van nirogacestat bedroeg 10,9 weken (bereik: 4 tot 18 weken). De effecten van nirogacestat op de vruchtbaarheid zijn onbekend (zie rubriek 4.4). Er werd een verband tussen blootstelling en respons vastgesteld tussen nirogacestat en serumconcentraties follikelstimulerend hormoon (FSH), waarbij FSH lineair toenam bij toenemende serumconcentraties nirogacestat.

Elektrolytafwijkingen

Bij patiënten die nirogacestat kregen in de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek werden elektrolytafwijkingen gemeld, waaronder hypofosfatemie (43%) en hypokaliëmie (12%), versus respectievelijk 7% en 1% van de patiënten die placebo kregen. De mediane tijd tot aanvang van hypofosfatemie en hypokaliëmie bedroeg respectievelijk 15 dagen (bereik: 1 tot 833 dagen) en 15 dagen (bereik: 1 tot 57 dagen). Graad 3-voorvallen van hypofosfatemie en hypokaliëmie vonden plaats bij 3% van de patiënten die nirogacestat kregen versus geen van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4). Hypofosfatemie en hypokaliëmie leidden tot dosisverlaging bij respectievelijk 4% en 1% van de patiënten die nirogacestat kregen. Hypofosfatemie leidde tot stopzetting van de toediening bij 1% van de patiënten die nirogacestat kregen.

Leverafwijkingen

Verhoogde ALAT- en ASAT-waarden werden gemeld bij respectievelijk 19% en 17% van de patiënten die nirogacestat kregen in de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek, versus respectievelijk 8% en 11% van de patiënten die placebo kregen. De mediane tijd tot aanvang van verhoogde ALAT- en ASAT-waarden bedroeg 22 dagen (bereik ALAT: 8 tot 924 dagen; bereik ASAT: 1 tot 1023 dagen). Graad 3-verhogingen van ALAT- en ASAT-waarden ($> 5 \times \text{ULN}$) vonden plaats bij 3% van de patiënten behandeld met nirogacestat versus 1% in de placebogroep (zie rubriek 4.4). Verhoogde ALAT- en ASAT-waarden leidden elk tot dosisverlaging bij 1% van de patiënten die nirogacestat kregen. Verhoogde ALAT- en ASAT-waarden leidden tot stopzetting van de toediening bij respectievelijk 4% en 3% van de patiënten die nirogacestat kregen.

Niet-melanome huidkankers

Niet-melanome huidkankers werden in een hogere incidentie gemeld bij patiënten die nirogacestat kregen dan bij degenen die placebo kregen in de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek, waaronder plaveiselcelcarcinoom (3% vs. 0) en basaalcelcarcinoom (1% vs. 0), met één patiënt die beide typen niet-melanome huidkanker meldde (zie rubriek 4.4). Nog eens twee gevallen van niet-melanome huidkanker werden gemeld buiten de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek.

Effect op proximale niertubuli

Glucosurie en proteïnurie werden gemeld bij respectievelijk 52% en 46% van de patiënten die nirogacestat kregen in de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek, versus respectievelijk 1% en 39% van de patiënten die placebo kregen. De mediane tijd tot aanvang van glucosurie en proteïnurie bedroeg respectievelijk 85 dagen (bereik: 55 tot 600 dagen) en 72 dagen (bereik: 38 tot 937 dagen). Eén patiënt in het DeFi-onderzoek meldde niertubulusaandoening met verhoogde urinaire excretie van urinezuur, glucose en fosfaat, maar zonder overmatige excretie van eiwitten met een laag molecuulgewicht (bèta-2-microglobuline) en ook geen verandering in nierfunctie. Het voorval werd aangepakt met een dosisverlaging.

Botbreuk

In de dubbelblinde fase van het DeFi-onderzoek werden botbreuken gemeld bij 6% van de patiënten die nirogacestat kregen versus geen van de patiënten die placebo kregen. Alle gemelde botbreuken waren niet-ernstig en van graad 1 of 2. De mediane tijd tot aanvang van botbreuken bij patiënten die nirogacestat kregen, bedroeg 125 dagen (bereik: 1 tot 739 dagen). Bij geen van de patiënten die nirogacestat kregen, leidden botbreuken tot verlaging van de dosis of stopzetting van de toediening.

Pediatrische patiënten

Epifyseaandoening, zich manifesterend als een verbreding van de epifysairschijf, werd gemeld bij 4 van de 26 pediatrische patiënten (15%) met open groeischijven behandeld met nirogacestat buiten het DeFi-onderzoek. De voorvallen omvatten epifysiolyse, heupbreuk, epifyseaandoening en osteonecrose. Alle 4 pediatrische patiënten waren 11 of 12 jaar oud. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

De symptomen van overdosering van Ogsiveo zijn naar verwachting een verlenging van de farmacologische werking ervan en kunnen bestaan uit diarree, misselijkheid, braken, hypofosfatemie, transaminasen verhoogd en epistaxis.

Behandelbeleid in geval van overdosering

Vanwege de hoge mate van proteïnebinding is Ogsiveo naar verwachting niet dialyseerbaar bij patiënten met een normaal eiwitgehalte in serum. In geval van een overdosering dient de behandeling met Ogsiveo te worden gestaakt en dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen;
ATC-code: L01XX81

Werkingsmechanisme

Nirogacestat is een reversibele en niet-competitieve remmer van gamma-secretase, dat de proteolytische activering van de Notch-receptor blokkeert.

Cardiale elektrofysiologie

De effecten van de concentratie nirogacestat op verlenging van het QTc-interval werden voorspeld met behulp van modelgebaseerde analyses. De 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor de voorspelde gemiddelde verandering in QTcF waren beneden 10 msec bij de verwachte C_{max} bij supratherapeutische doses. Daarom wordt er geen klinisch significante verlenging van het QTcF-interval in verband gebracht met therapeutische dosering van Ogsiveo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het DeFi-onderzoek was een internationaal, multicenter, gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij volwassen patiënten met progressieve desmoïdtumoren. Patiënten met histologisch bevestigde desmoïdtumoren met progressie met $\geq 20\%$ als gemeten volgens RECIST v1.1 binnen 12 maanden vóór de screening en bij wie de voortdurende progressieve ziekte niet resulteerde in een onmiddellijk significant risico voor de patiënt, kwamen in aanmerking voor het onderzoek. De randomisatie werd gestratificeerd aan de hand van de locatie(s) van de doeltumor (intra-abdominaal of extra-abdominaal). Patiënten met meerdere doeltumoren die zowel intra- als extra-abdominaal waren gelegen, werden geclassificeerd als intra-abdominaal. De patiënten kregen 150 mg nirogacestat of placebo oraal tweemaal daags in cycli van 28 dagen tot ziekteprogressie, overlijden of onaanvaardbare toxiciteit. De primaire werkzaamheidsmaat werd gevormd door progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS). Progressie werd radiografisch aan de hand van RECIST v1.1 vastgesteld middels een geblindeerde, onafhankelijke centrale beeldvormingsbeoordeling, of klinisch vastgesteld door de onderzoeker en gekwalificeerd via geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling, of vastgesteld in geval van overlijden om welke oorzaak dan ook. Aanvullende werkzaamheidsmaten waren onder andere objectief responspercentage (*objective response rate*, ORR), verandering ten opzichte van baseline in pijn in cyclus 10, verandering ten opzichte van baseline in desmoïdtumorspecifieke symptoomernst in cyclus 10, verandering ten opzichte van baseline in rolfunctioneren en lichamelijk functioneren in cyclus 10, en verandering ten opzichte van baseline in totale kwaliteit van leven in cyclus 10. Pijn werd gemeten aan de hand van het 7-daags gemiddelde van punt 3 (ergste pijn) van de Brief Pain Inventory (BPI) Short Form. Desmoïdtumorspecifieke symptoomernst en lichamelijk functioneren werden gemeten met behulp van de GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

In totaal werden 142 patiënten gerandomiseerd: 70 naar nirogacestat en 72 naar placebo. In totaliteit bedroeg de mediane leeftijd 34 jaar (bereik: 18 tot 76); 4% was 65 jaar of ouder; 65% was vrouw; qua ras was 83% wit, 6% zwart, 3% Aziatisch en 8% 'overig'; 73% had een ECOG-prestatiestatus (PS) van 0, 27% had een ECOG-PS van 1 en $< 1\%$ had een ECOG-PS van 2. Van de patiënten had 23% intra-abdominale ziekte of zowel intra- als extra-abdominaal ziekte en 77% alleen extra-abdominale ziekte. Van de patiënten had 41% multifocale ziekte en 59% unifocale ziekte. Van 105 patiënten met bekende somatische tumormutatiestatus had 81% een *CTNNB1*-mutatie en 21% een *APC*-mutatie. Van de patiënten had 17% een familiale voorgeschiedenis van familiale adenomateuze polypose (FAP). Van de patiënten had 23% geen eerdere behandeling en 44% ≥ 3 eerdere behandelingslijnen gehad. Eerdere behandeling omvatte systemische therapie (61%), chirurgie (53%) en radiotherapie (23%). Van de patiënten was 36% eerder behandeld met chemotherapie en was 33% eerder behandeld met een tyrosinekinaseremmer. 50% had bij baseline een score van ≥ 2 voor BPI-SF, punt 3 (ergste pijn).

De werkzaamheidsresultaten van de ITT-populatie, die alle gerandomiseerde patiënten omvatte, staan hieronder vermeld. Verbeteringen op het gebied van PFS en ORR waren in het voordeel van nirogacestat, ongeacht baseline-kenmerken inclusief tumorlocatie en type eerdere therapieën.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met progressieve desmoïdtumoren volgens RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Progressievrije overleving		
Aantal patiënten (%) met voorval	12 (17)	37 (51)
Radiografische progressie ^a	11 (16)	30 (42)
Klinische progressie ^a	1 (1)	6 (8)
Overlijden	0	1 (1)
Mediaan (maanden) (95%-BI) ^b	NB (NB; NB)	15,1 (8,4; NB)
Hazardratio (95%-BI)	0,29 (0,15; 0,55)	

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
p-waarde ^c	< 0,001	
Objectief responspercentage ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95%-BI ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-waarde ^c	< 0,001	

Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; CR: complete respons; ORR: objectief responspercentage (*objective response rate*); PR: partiële respons; NB: niet bereikt

^a Beoordeeld door middel van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling.

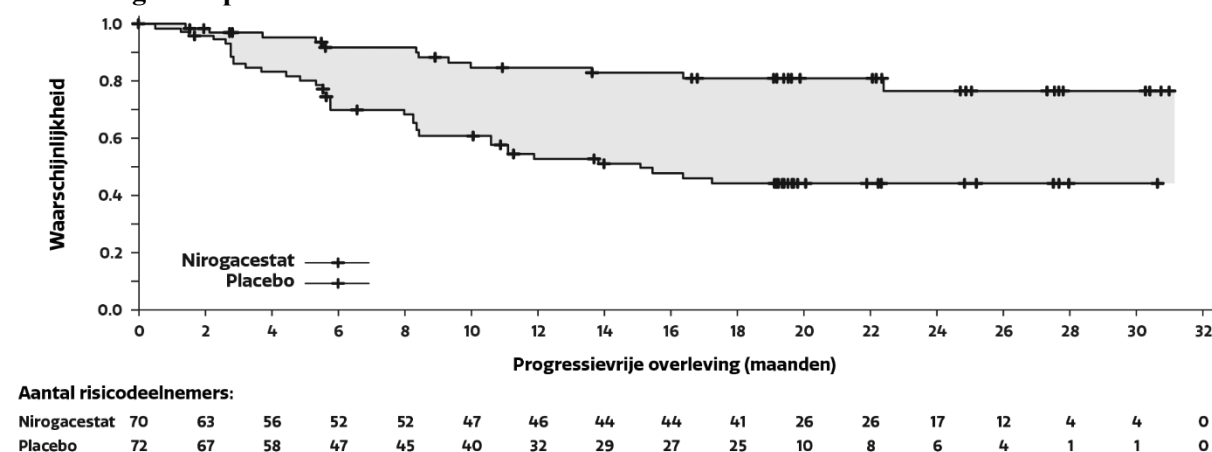
^b Verkregen met behulp van de Kaplan-Meier-methode.

^c De p-waarde was afkomstig van een eenzijdige gestratificeerde log-ranktest.

^d Verkregen met behulp van exacte methode op basis van binomiale verdeling.

^e De p-waarde was afkomstig van een tweezijdige Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-kromme van PFS



Opmerking: Mediaan en 95%-betrouwbaarheidsintervallen werden geschat met gebruikmaking van de Kaplan-Meier-methode. Vanwege het lage aantal voorvallen in de nirogacestatgroep kon de Kaplan-Meier-schatting van de mediane tijd tot progressie niet plaatsvinden.

Door patiënten gerapporteerde uitkomsten

PFS-resultaten werden ondersteund door verandering ten opzichte van baseline in door patiënten gemelde ergste pijn in het voordeel van de nirogacestatgroep in cyclus 10 (-1,6 vs. -0,2; Verschil kleinste-kwadraatgemiddelde: -1,3; 95%-betrouwbaarheidsinterval: -2,1 tot -0,6; $p < 0,001$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ogsiveo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van wekedelensaroom. Zie rubriek 4.2. voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Piekconcentraties van nirogacestat worden ongeveer 1,5 uur na orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van nirogacestat na orale toediening is ongeveer 19,2% (bereik: 16,2%-24,3%).

Distributie

De bloed-plasmaverhouding van nirogacestat is bij mensen naar schatting ongeveer 0,5. De serumproteïnebinding is ongeveer 99,6% *in vitro*. Nirogacestat bindt in hoge mate aan zowel humaan serumalbumine als aan α -1-zuurglycoproteïne, maar met een grotere affiniteit voor α -1-zuurglycoproteïne. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werd het schijnbaar oraal distributievolume van nirogacestat bij patiënten met desmoïdtumoren geschat op 1430 l.

Biotransformatie

Nirogacestat wordt uitgebreid gemetaboliseerd, voornamelijk door CYP3A4. Er is onvolledige kennis van belangrijke of actieve metabolieten *in vivo* door beperkingen in het detecteren van niet-radioactief gemerkte metabolieten. Talrijke minder belangrijke metabolieten zijn gedetecteerd in de circulatie en excreta.

Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis radioactief gemerkt nirogacestat aan gezonde personen wordt ongeveer 65% van de dosis teruggevonden binnen 13 dagen na de toediening; 38% wordt geëlimineerd in de feces, 17% wordt geëlimineerd in de urine en 10% van het teruggevonden label wordt aangetroffen in geëxpireerde lucht. Onveranderd nirogacestat in de urine is goed voor minder dan 0,01% van de toegediende dosis en in de feces voor minder dan 0,5% ervan.

In de farmacokinetische populatieanalyse van de populatie met desmoïdtumoren wordt de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd geschat op ongeveer 23 uur. De schijnbare orale systemische klaring bedraagt ongeveer 45 l/uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan nirogacestat neemt toe met escalerende enkelvoudige en herhaalde doses, met evenredige toenames in het bereik van 50-150 mg.

Een 'steady state'-situatie wordt ongeveer 7 dagen na herhaalde toediening bereikt. In de farmacokinetische populatieanalyse wordt de accumulatiefactor bij patiënten met desmoïdtumoren geschat op ongeveer 1,5.

Speciale patiëntengroepen

Effecten van leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van nirogacestat werd bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (*hepatic impairment*, HI) geëvalueerd op basis van de Child-Pugh-classificatie. De totale blootstelling aan nirogacestat (AUC) werd niet beïnvloed door matige leverfunctiestoornis, maar de piekblootstelling (C_{max}) nam met 28% af, met een hoger distributievolume en een langere halfwaardetijd.

Effecten van nierfunctiestoornis

De effecten van nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van nirogacestat zijn niet geëvalueerd in specifiek daaraan gewijd klinisch onderzoek. In een farmacokinetisch populatiemodel werd geen klinisch betekenisvolle relatie tussen nierfunctietestwaarden en de farmacokinetiek van nirogacestat waargenomen. Van de 335 proefpersonen die waren opgenomen in de farmacokinetische populatieanalyse waren er twee proefpersonen met respectievelijk een lichte en matige nierfunctiestoornis. In de farmacokinetische populatieanalyse waren geen proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis opgenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken bij ratten en honden naar toxiciteit bij herhaalde dosering hielden de meeste toxiciteiten verband met remming van gamma-secretase. De effecten waren onder andere eierstokatrofie, veranderingen in de oestruscyclus, verlaagde cellulariteit in darm-geassocieerd lymfoïdweefsel en verlaagde cellulariteit van mesenterische lymfeklieren. In het onderzoek bij ratten werd verdikking van de groeischild waargenomen. Daarnaast was er bij alle in het onderzoek met ratten geëvalueerde dosisniveaus sprake van chronische progressieve nefropathie, pulmonale fosfolipidose en necrose van de speekselklieren op een dosisafhankelijke wijze. In het onderzoek bij honden waren behandelingsgerelateerde effecten aanwezig in de ingewanden, milt, galblaas, lever, nieren, testes en eierstokken. De bevindingen op het gebied van de ingewanden en lever hielden bij de meeste honden verband met gegeneraliseerde ontsteking en daarmee gepaard gaande klinische pathologische veranderingen. Een NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) werd niet vastgesteld in de 3 maanden durende onderzoeken bij ratten of honden naar orale toxiciteit. De laagste dosis in het onderzoek bij ratten was 5 mg/kg/dag (equivalente dosering bij mensen: 50 mg/dag) en bij honden was de laagste dosis 2 mg/kg/dag (equivalente dosering bij mensen: 70 mg/dag). De systemische blootstelling was ook lager dan de systemische blootstelling bij mensen (AUC) bij toediening van 150 mg nirogacestat BID.

Carcinogeniciteit

Notch-signalering lijkt zowel een oncogene als tumoronderdrukkende werking te hebben. Het carcinogene potentieel van nirogacestat werd geëvalueerd in een 6 maanden durend onderzoek bij transgene rasH2-muizen. Bij doses tot 100 mg/kg/dag werd een verhoogde incidentie van hemangiosarcom waargenomen. Bij 100 mg/kg/dag was de systemische blootstelling (AUC) lager (met een factor 0,2) dan de systemische blootstelling bij mensen die tweemaal daags 150 mg nirogacestat toegediend kregen. Het carcinogene potentieel bij ratten is niet beoordeeld.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Nirogacestat verlaagde de vruchtbaarheidsindices bij zowel mannetjes- als vrouwtjesratten, wat correleerde met eierstokatrofie, verminderd gewicht van de testes, verlaagde spermamotiliteit en effecten op de spermamorfologie. Daarnaast vond in vruchtbaarheidsstudies vroeg embryooverlies plaats. In een voorlopig onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling induceerde nirogacestat significant en dosisgerelateerd embryooverlies, vroege resorpties en een verlaagd foetusgewicht bij overlevende embryo's. Deze effecten vonden plaats bij 20 mg/kg/dag en resulteerden in een systemische blootstelling die (met een factor van ongeveer 0,45) lager is dan de blootstelling bij mensen na toediening van nirogacestat in een dosering van 150 mg BID (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Macrogol-polyvinylalcohol-entcopolymeer (E1209)
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
Glycerolmonocaprylocapraat type 1/mono-/diglyceriden (E471)
Polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydroliseerd (E1203)
FD&C-geel nr. 6/zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten

HDPE-fles met kindveilige sluiting, inductieafdichting en met 120 of 180 tabletten.

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten

Transparante PVC/PVDC-blisterverpakkingen met aluminium afsluitfolie en met 14 tabletten. Eén verpakking bevat 56 tabletten in 4 blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van Ogsiveo (nirogacestat) moet in elke lidstaat de vergunninghouder (MAH) met de nationaal bevoegde autoriteit afspraken maken over de inhoud en opmaak van het educatieve

programma, inclusief de communicatiemiddelen en distributiekkanalen en elk ander aspect van het programma.

Het educatieprogramma is erop gericht de blootstelling aan Ogsiveo (nirogacestat) *in utero* en het daaropvolgende potentiële risico van embryo-foetale toxiciteit tot een minimum te beperken.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Ogsiveo (nirogacestat) in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Ogsiveo (nirogacestat) naar verwachting zullen voorschrijven, de volgende educatieve materialen ontvangen of daar toegang toe krijgen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Patiëntenkaart

Educatief materiaal voor artsen:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Nirogacestat kan bij toediening aan een zwangere vrouw embryo-foetale schade, waaronder foetusverlies, veroorzaken.
- Nirogacestat is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen zeer effectieve anticonceptie gebruiken.
- Voordat behandeling met nirogacestat wordt gestart, moet er een zwangerschapstest worden uitgevoerd en deze moet negatief zijn.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden verteld dat ze zeer effectieve anticonceptiemethoden moeten gebruiken tijdens de behandeling met nirogacestat en gedurende 1 week na de laatste dosis nirogacestat.
- Nirogacestat vermindert mogelijk de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva.
- Patiënten moet worden verteld dat ze ten minste één zeer effectieve anticonceptiemethode (zoals een spiraaltje) of twee complementaire vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, moeten gebruiken.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten vóór de start van de behandeling met nirogacestat worden geïnformeerd over het mogelijke risico van embryo-foetale schade en het gebruik van passende anticonceptiemaatregelen.
- Zwangerschapstests tijdens de behandeling met nirogacestat dienen te worden overwogen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en amenorroe ervaren.
- Aan mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet worden verteld dat ze zeer effectieve anticonceptiemethoden moeten gebruiken tijdens de behandeling met nirogacestat en gedurende 1 week na de laatste dosis nirogacestat.
- Patiënten moet worden verteld dat ze onmiddellijk contact met hun arts moeten opnemen als ze vermoeden dat ze zwanger zijn.
- De patiëntenkaart moet aan patiënten worden verstrekt.

De patiëntenkaart:

- De patiëntenkaart dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Nirogacestat kan embryo-foetale schade, waaronder verlies van de foetus, veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met nirogacestat en 1 week lang na de laatste dosis.
- Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Of bent u een man met een partner die zwanger kan worden? Dan moet u minstens één heel betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (bijvoorbeeld een spiraaltje); of twee elkaar aanvullende vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode.
- Vermoedt u dat u misschien zwanger bent geworden tijdens de behandeling met nirogacestat? Neem dan direct contact op met de oncoloog die u behandelt. Bent u zwanger? Dan mag u nirogacestat niet innemen.

- **Verplichting tot het nemen van een maatregel na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichting nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De aanvrager is verplicht effectieve maatregelen te ontwikkelen (d.w.z. een geoptimaliseerd(e) formulering, productieproces en/of controlestrategie) om ervoor te zorgen dat de som van ASYM-136911- en ASYM-136912-onzuiverheden niet hoger is dan de AI-limiet van 1,5 µg/dag gedurende de houdbaarheidsperiode; en de aanvrager is verplicht de betreffende wijziging in te dienen om de verandering(en) te implementeren en de specificatielimiet voor vrijgave en houdbaarheid vast te leggen op NMT 1,5 µg/dag in het eindproduct.	Q3 2027
Een voortgangsrapport moet worden ingediend.	Q3 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten
nirogacestat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en zonnegeel FCF (E110). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
120 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken. Niet breken, erop kauwen of fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1932/001 120 filmomhulde tabletten
EU/1/25/1932/002 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ogsiveo 50 mg tabletten
nirogacestat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en E110, zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

tablet
120 tabletten
180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. In zijn geheel doorslikken.
Niet breken, erop kauwen of fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SpringWorks Therapeutics

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1932/001 120 filmomhulde tabletten

EU/1/25/1932/002 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten
nirogacestat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en zonnegeel FCF (E110). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken. Niet breken, erop kauwen of fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1932/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten
nirogacestat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten
nirogacestat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en zonnegeel FCF (E110). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
56 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken. Niet breken, erop kauwen of fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1932/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten
nirogacestat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten
Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten
Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten
nirogacestat

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ogsiveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ogsiveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ogsiveo is een geneesmiddel waar de werkzame stof nirogacestat in zit. Deze stof remt een eiwit dat gamma-secretase wordt genoemd. Remmers van gamma-secretase bestrijden kanker door de activiteit te stoppen van bepaalde eiwitten die betrokken zijn bij de groei van kankercellen.

Ogsiveo wordt bij volwassenen gebruikt voor het behandelen van progressieve desmoïdtumoren (wekedelentumoren die zich ontwikkelen in het bindweefsel van het lichaam, meestal in de armen, benen of buik, en zich niet naar andere plaatsen verspreiden). Het wordt gebruikt bij volwassenen die behandeling nodig hebben met een geneesmiddel dat via de mond of via een injectie wordt gegeven (systemische therapie).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger (zie de rubriek ‘Zwangerschap’ hieronder).
- U kunt zwanger worden en gebruikt geen zeer effectieve anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) (zie de rubriek ‘Anticonceptie bij mannen en vrouwen’ hieronder).
- U geeft borstvoeding (zie de rubriek ‘Borstvoeding’ hieronder).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Praat met uw arts of verpleegkundige als u te maken krijgt met een van de volgende dingen in de periode dat u Ogsiveo gebruikt (zie ook rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen).

- **Krijgt u ernstige diarree of diarree die langer dan twee dagen duurt?** En reageert deze diarree niet op behandeling? Stop dan meteen met dit middel en win medisch advies in. Het kan zijn dat uw arts dan de behandeling met Ogsiveo tijdelijk stopzet tot uw klachten minder erg worden, u andere geneesmiddelen geeft, de dosis verlaagt of u vertelt dat u meer moet drinken.
- **Krijgt u te maken met huiduitslag?** Zeg dit dan zo snel mogelijk tegen uw arts of verpleegkundige. Uw arts kan u een geneesmiddel geven om dit te behandelen of de behandeling met Ogsiveo tijdelijk stopzetten of de dosis verlagen.
- **Problemen met de eierstokken.** U kunt te maken krijgen met klachten zoals opvliegers, nachtelijk zweten, vaginale droogheid en veranderingen in de menstruatiecyclus, zoals onregelmatig ongesteld zijn of helemaal niet meer ongesteld worden. Deze bijwerkingen verdwenen bij de meeste vrouwen in de periode dat ze nog werden behandeld en bij alle vrouwen die stopten met het slikken van Ogsiveo.

Onderzoek:

- Tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoek doen om uw elektrolyten (zouten) en leverfunctie te controleren.
- **Huidkankers.** Bepaalde typen huidkanker, basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom genaamd, zijn gemeld bij patiënten die Ogsiveo gebruiken. Uw arts zal uw huid regelmatig onderzoeken tijdens de behandeling met Ogsiveo. Zeg het tegen uw arts of verpleegkundige als u nieuwe of veranderende plekjes op uw huid heeft. Bijvoorbeeld een klein wit of vleeskleurig knobbeltje, een schilferig rood plekje, een open wondje of een wrat waar geregeld een korstje op komt of die snel gaat bloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Ogsiveo niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij deze leeftijdsgroep. Ogsiveo kan schadelijk zijn voor de botgroei bij kinderen die in de groei zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ogsiveo nog andere geneesmiddelen, inclusief kruidengeneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Claritromycine, erytromycine - worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen
- Itraconazol, ketoconazol, fluconazol - worden gebruikt om ernstige schimmelinfecties te behandelen
- Cyclosporine, tacrolimus - worden gebruikt om afstoting van een transplantaat te voorkomen
- Fostamatinib - wordt gebruikt om een laag aantal bloedplaatjes te behandelen
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz en etravirine - worden gebruikt om hiv-infecties/aids te behandelen
- Diltiazem - wordt gebruikt om hoge bloeddruk en pijn op de borst te behandelen
- Anticonceptiemiddelen (voorbehoedsmiddelen) met hormonen (zie de rubriek 'Anticonceptie bij mannen en vrouwen' hieronder)
- Rifampicine - wordt gebruikt om tuberculose (TBC) te behandelen
- Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital - worden gebruikt om epilepsie te behandelen

- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) - een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressies
- Midazolam - wordt gebruikt voor verdoving, kalmering of om angsten te verminderen
- Digitoxine, dofetilide - worden gebruikt om hartaandoeningen te behandelen of een onregelmatige hartslag te corrigeren
- Warfarine - wordt gebruikt om bloed te verdunnen
- Maagzuurbinders ofwel antacida (kortwerkende geneesmiddelen die mineralen bevatten zoals calcium, magnesium, aluminium of bicarbonaat, die het zuur in de maag neutraliseren). Deze geneesmiddelen kunnen de opname van Ogsiveo in het lichaam verstoren; en Ogsiveo kan er minder goed door gaan werken. Neem Ogsiveo 2 uur vóór of 2 uur na het innemen van de maagzuurbinder.
- H2-blokkers (zoals famotidine en cimetidine) en protonpompremmers (zoals omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol) - worden gebruikt om het zuur in de maag te verminderen. Deze geneesmiddelen kunnen de opname van Ogsiveo in het lichaam verstoren; en Ogsiveo kan er minder goed door gaan werken. U moet deze geneesmiddelen niet gebruiken tijdens de behandeling met Ogsiveo.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit en drink geen grapefruitsap in de periode dat u Ogsiveo inneemt. Dat kan de kans op en/of de ernst van bijwerkingen namelijk verhogen.

Zwangerschap

Neem geen Ogsiveo in als u zwanger bent. Als u zwanger kunt worden, zal uw arts controleren of u zwanger bent voordat u start met de behandeling met Ogsiveo. Tijdens uw behandeling krijgt u ook zwangerschapstests als uw menstruatie is gestopt of anders dan anders is. Als u denkt dat u misschien zwanger bent, vertel dit dan meteen aan uw arts. Als u zwanger bent, moet u stoppen met Ogsiveo. Ogsiveo kan schade bij een ongeboren baby veroorzaken als het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Of bent u een man met een partner die zwanger kan worden? Dan moet u tijdens de behandeling met Ogsiveo, en nog 1 week na de laatste dosis, minstens één heel betrouwbare anticonceptiemethode (bijvoorbeeld een spiraaltje) gebruiken; of twee elkaar aanvullende vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode (bijvoorbeeld condooms in combinatie met een zaaddodend middel). Overleg met uw zorgverlener over de anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ogsiveo in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Ogsiveo en 1 week lang na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Op basis van resultaten van onderzoek bij dieren vermindert Ogsiveo mogelijk de vrouwelijke en mannelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij mensen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen geen eicellen (oöcyten) doneren tijdens de behandeling met Ogsiveo en 1 week lang na de laatste dosis.

Mannen mogen geen sperma doneren tijdens de behandeling met Ogsiveo en 1 week lang na de laatste dosis.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ogsiveo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt gebruiken. Maar omdat er vermoeidheid en duizeligheid kan optreden bij patiënten die nirogacestat innemen, moet u voorzichtig zijn als u deze bijwerkingen bij uzelf opmerkt.

Dit middel bevat lactose

Ogsiveo bevat lactose. Heeft uw arts u verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel bevat natrium

Elke filmomhulde tablet bevat minder dan 23 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout). Dit betekent dat Ogsiveo in wezen natriumvrij is.

Dit middel bevat zonnegeel FCF (E110)

Ogsiveo bevat zonnegeel FCF (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

De aanbevolen dosering is 150 mg tweemaal daags: één dosis in de ochtend en één dosis in de avond.

Hoe neemt u dit middel in?

- Slik de tablet in zijn geheel in.
- U mag de tablet niet breken, fijnmaken of erop kauwen. U kunt de tablet met of zonder eten innemen.
- Eet geen grapefruit en drink geen grapefruitsap in de periode dat u Ogsiveo inneemt.
- Heeft uw arts u verteld dat u een maagzuurbinder (antacidum) moet gebruiken? Dan moet u Ogsiveo 2 uur vóór of 2 uur na het gebruik van de maagzuurbinder innemen (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’).

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u meer tabletten ingenomen dan u is voorgeschreven? Neem dan direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. U kunt te maken krijgen met diarree, misselijkheid, overgeven en neusbloedingen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Sla dan de gemiste dosis over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

- **Krijgt u ernstige diarree of diarree die langer dan twee dagen duurt? En reageert deze diarree niet op behandeling? Stop dan met dit middel en win meteen medisch advies in.** Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).
- **Krijgt u te maken met huiduitslag, kleine, pijnlijke knobbeltjes in uw lies, oksels, billen of onder uw borsten, of puistjes bij uw haargrens?** Zeg dit dan zo snel mogelijk tegen uw arts of verpleegkundige. Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- misselijkheid
- wondjes of pijn in de mond (stomatitis)
- droge mond
- droge huid
- jeuk (pruritus)
- haarverlies (alopecia)
- ontsteking van haarzakjes (folliculitis)
- laag fosfaat- en kaliumgehalte bij bloedonderzoek (resp. hypofosfatemie en hypokaliëmie)
- hoofdpijn
- duizeligheid
- veranderingen in eiwit- en suikergehalte in de urine (resp. proteïnurie en glucosurie)
- toename in aantal van een type witte bloedcellen (eosinofilie)
- afwijkende laboratoriumwaarden voor de leverfunctie: alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd
- problemen met de eierstokken, zoals opvliegers, nachtelijk zweten, vaginale droogheid en veranderingen in de menstruatiecyclus, zoals onregelmatig ongesteld zijn of helemaal niet meer ongesteld worden (ovariële toxiciteit)
- hoest
- infecties van de bovenste luchtwegen (neus en keel) (bovensteluchtweginfecties)
- moeilijk ademen (dyspneu)
- neusbloedingen (epistaxis)
- moeheid (vermoeidheid)
- griepachtige klachten (influenza-achtige ziekte)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijnlijke huidaandoening die bulten en abcessen veroorzaakt op plaatsen met zweetklieren, zoals de liezen en oksels (hidradenitis)
- huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom). Mogelijke verschijnselen zijn een wit of vleeskleurig knobbeltje, een schilferig rood plekje, een open wondje of een wrat waar geregeld een korstje op komt of die snel gaat bloeden.
- problemen met de nieren (nietubulusaandoening)
- botbreuken

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar dit geneesmiddel beneden 25 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg nirogacestat (als nirogacestat-dihydrobromide).

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: Macrogol-polyvinylalcohol-entcopolymeer (E1209), talk (E553b), titaandioxide (E171), glycerolmonocaprylocapraat type 1/mono-/diglyceriden (E471), polyvinylalcohol - gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203), FD&C-geel nr. 6/zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), geel ijzeroxide (E172).

Zie rubriek 2 'Dit middel bevat lactose, natrium en zonnegeel'.

Hoe ziet Ogsiveo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten

Ogsiveo 50 mg filmomhulde tabletten zijn rond en oranje, en aan één kant is '50' ingegraveerd. Deze tabletten hebben een diameter van 8 mm. De tabletten worden geleverd per 120 of 180 tabletten in een HDPE-fles met een moeilijk door kinderen te openen sluiting en een inductieafdichting.

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten / Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten

Ogsiveo 100 mg filmomhulde tabletten zijn rond en lichtoranje, en aan één kant is '100' ingegraveerd. Deze tabletten hebben een diameter van 10 mm.

Ogsiveo 150 mg filmomhulde tabletten zijn ovaal en geeloranje, en aan één kant is '150' ingegraveerd. Deze tabletten zijn 8,5 x 17,5 mm groot.

De tabletten worden geleverd in doosjes met 56 filmomhulde tabletten in doorzichtige PVC-/PVDC-blisterverpakkingen met 14 tabletten per blisterverpakking.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Frankrijk

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>