

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter
Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter
Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 57,8 mg laktosemonohydrat.

Hver filmdrasjert tablett inneholder paraoransje (E 110).

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 115,7 mg laktosemonohydrat.

Hver filmdrasjert tablett inneholder paraoransje (E 110).

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 173,5 mg laktosemonohydrat.

Hver filmdrasjert tablett inneholder paraoransje (E 110).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, bikonveks, oransje filmdrasjerte tabletter 8 mm i diameter, preget med «50» på den ene siden.

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter

Rund, lys oransje, filmdrasjerte tabletter, 10 mm i diameter, preget med «100» på den ene siden.

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Oval, gul-oransje filmdrasjerte tabletter 8,5 mm bred, 17,5 mm lang, preget med «150» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Ogsiveo som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med progredierende desmoide tumorer som krever systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ogsiveo skal initieres og overvåkes av en lege som har erfaring i bruk av kreftbehandlinger.

Dosering

Anbefalt dose er 150 mg Ogsiveo to ganger daglig, én dose om morgenen og én dose om kvelden. Denne dosen skal ikke overskrides.

Behandlingsvarighet

Ogsiveo skal gis inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Glemt dose

Hvis man glemmer å ta en dose Ogsiveo, skal ikke pasienten ta en ekstra dose. Pasienten skal ta neste foreskrevne dose.

Dosejusteringer for bivirkninger

De anbefalte doseendringene for utvalgte bivirkninger er angitt i Tabell 1.

Ved andre alvorlige bivirkninger, eller dersom det forekommer livstruende bivirkninger, skal behandling med Ogsiveo stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline. Ogsiveo skal kun startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig, og kun etter at den mulige nytten og sannsynligheten for at bivirkningen kommer tilbake, er nøye vurdert. Ogsiveo skal seponeres permanent dersom en alvorlig eller livstruende bivirkning kommer tilbake etter den nye oppstarten med redusert dose.

Det skal gjøres doseendringer dersom pasienten opplever følgende bivirkninger (gradene henviser til CTCAE-kriteriene (Common Terminology Criteria for Adverse Events)):

Tabell 1: Anbefalte doseendringer for bivirkninger hos pasienter som behandles med Ogsiveo

Bivirkning	Anbefalt tiltak
Diaré	
Grad 3 diaré som vedvarer i ≥ 3 dager til tross for maksimal medisinsk behandling	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.
Hudreaksjoner	
Grad 3 follikulitt	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.
Grad 3 makulopapuløst utslett	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.
Grad 3 hidrosadenitt	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.

Bivirkning	Anbefalt tiltak
Elektrolyttforstyrrelser	
Grade 3 hypofosfatemi som vedvarer i ≥ 7 dager til tross for maksimal erstatningsterapi	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.
Grad 3 hypokalemi til tross for maksimal erstatningsterapi	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.
Hepatiske avvik	
Alanin-transaminase (ALAT) eller Aspartat-transaminase (ASAT) ≥ 3 til $5 \times \text{ULN}$	Behandling med Ogsiveo skal stoppes til ALAT, ASAT eller begge deler har gått tilbake til $< 3 \times \text{ULN}$ (Upper limit of normal, Øvre normalgrense) eller baseline, deretter skal den startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig.
ALAT eller ASAT $> 5 \times \text{ULN}$	Ogsiveo skal seponeres permanent.
Andre bivirkninger	
Anafylaksi eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon	Ogsiveo skal seponeres permanent.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering anbefales for pasienter som er 65 år eller eldre.
Det er begrensede kliniske data for pasienter som er 65 eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon.
Administrasjon av legemidlet anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon.
Administrasjon av legemidlet anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ogsiveo hos barn i alderen 2 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Ogsiveo bør ikke brukes til barn i alderen 0 til 2 år på grunn av mulige sikkerhetsproblemer knyttet til strukturell og funksjonell vekst. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Ogsiveo er til oral bruk.

Tablettene kan tas sammen med eller uten mat. Tablettene skal ikke deles, tygges eller knuses fordi det for øyeblikket ikke finnes data som støtter andre administrasjonsmetoder.

Pasientene skal unngå å innta grapefrukt og grapefruktjuice mens de tar Ogsiveo (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektiv prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6)

- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diaré

Diaré ble rapportert hos pasienter som fikk nirogacestat (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever diaré under behandling med nirogacestat, skal overvåkes og behandles med legemidler mot diaré. Ved grad 3 diaré som vedvarer i ≥ 3 dager til tross for maksimal medisinsk behandling, skal behandlingen med nirogacestat stoppes til diaréen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline. Deretter skal behandlingen startes opp igjen med 100 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Hud- og underhudssykdommer

Dermatologiske reaksjoner, inkludert makulopapuløst utslett, follikulitt og hidrosadenitt, ble rapportert hos pasienter som fikk nirogacestat (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for dermatologiske reaksjoner gjennom hele behandlingsforløpet og håndteres i henhold til klinisk indikasjon. Ved dermatologiske reaksjoner av grad 3 skal behandlingen med nirogacestat stoppes til bivirkningen har gått tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal behandlingen startes opp igjen ved en dose på 100 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Ovarietoksisitet

Ovarietoksisitet ble rapportert hos kvinnelige pasienter i fertil alder som fikk nirogacestat (se pkt. 4.8). Ovarietoksisitet ble identifisert på bakgrunn av unormale nivåer av reproduksjonshormon eller peri-menopausale symptomer, og ble rapportert hos 75 % av kvinner i fertil alder som fikk nirogacestat i DeFi-studien. Det er rapportert at ovarietoksisitet forsvinner under behandlingen hos 79 % av kvinnene i fertil alder. Oppfølgingsinformasjon er tilgjengelig for alle unntatt to av 27 pasienter. Etter at behandlingen ble stoppet, ble det rapportert at ovarietoksisitet forsvant hos alle kvinner i fertil alder som det finnes tilgjengelige data for (se pkt. 4.8). Det er ukjent hvilken innvirkning nirogacestat har på fertilitet hos mennesker. Basert på funn i dyrestudier kan legemidlet føre til nedsatt fertilitet hos kvinner. Kvinner i fertil alder bør informeres om risikoen for ovarietoksisitet før behandling med nirogacestat startes opp. Pasientene bør overvåkes for å se etter endringer i menstruasjonssyklus eller utvikling av symptomer på østrogenmangel, inkludert hetetokter, nattesvette og tørrhet i skjeden.

Elektrolyttforstyrrelser

Elektrolyttforstyrrelser, inkludert hypofosfatemi og hypokalemi, ble rapportert hos pasienter som fikk nirogacestat (se pkt. 4.8). Fosfat- og kaliumnivåer bør overvåkes jevnlig og suppleres ved behov. Ved grad 3 hypofosfatemi som vedvarer i ≥ 7 dager til tross for maksimal erstatningsterapi, skal behandlingen med nirogacestat stoppes til bivirkningen går tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal behandlingen startes igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2). Ved grad 3 hypokalemi av enhver varighet til tross for maksimal erstatningsterapi, skal behandlingen med nirogacestat stoppes til bivirkningen går tilbake til grad ≤ 1 eller baseline, deretter skal behandlingen startes igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig (se pkt. 4.2).

Hepatiske avvik

Forhøyet ALAT eller ASAT ble rapportert hos pasienter som fikk nirogacestat (se pkt. 4.8). Leverfunksjonstester bør overvåkes regelmessig. Ved ALAT eller ASAT ≥ 3 til $5 \times$ ULN bør nirogacestat stoppes til ALAT, ASAT eller begge deler går tilbake til $< 3 \times$ ULN eller baseline, deretter kan behandlingen startes opp igjen med en dose på 100 mg to ganger daglig. Ved ALAT eller ASAT $> 5 \times$ ULN skal nirogacestat seponeres permanent (se pkt. 4.2).

Hudkreft som ikke er melanom

Hudkreft som ikke er melanom (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom), ble rapportert hos pasienter som får nirogacestat (se pkt. 4.8). Hudundersøkelser skal utføres før nirogacestat igangsettes og jevnlig under behandlingen med nirogacestat. Tilfeller skal håndteres i henhold til klinisk praksis, og pasientene kan fortsette med nirogacestat-behandling uten dosejustering.

Embryoføtal toksisitet – prevensjon hos menn og kvinner

Nirogacestat kan forårsake skade på fosteret når det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 4.6 og 5.3). Pasienter bør informeres om den mulige risikoen for fosteret. Kvinner i fertil alder må ha en negativ graviditetstest før de kan starte behandling med nirogacestat. Graviditetstester under behandling med nirogacestat bør vurderes for kvinner i fertil alder som opplever amenoré. Kvinner i fertil alder som får nirogacestat, må benytte svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med nirogacestat og i 1 uke etter den siste dosen med nirogacestat (se pkt. 4.6). Kvinner i fertil alder bør rådes til å informere helsepersonell umiddelbart ved kjent eller mistenkt graviditet, og de må slutte å ta nirogacestat hvis de blir gravide.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder bør rådes til å bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med nirogacestat og i 1 uke etter den siste dosen med nirogacestat (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose (se pkt. 2 og 6.1). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder paraoransje (E 110) (se pkt. 2 og 6.1), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt» (se pkt. 6.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Nirogacestat metaboliseres primært av CYP3A4 og er et substrat av P-glykoprotein (P-gp).

Midler som kan øke serumkonsentrasjoner av nirogacestat

Effekten av moderate og sterke CYP3A4-hemmere

I en klinisk studie økte samtidig administrasjon av itraconazol (en kraftig hemmer av CYP3A4 og P-gp) nirogacestat C_{max} med 2,5-ganger og AUC med 8,2-ganger. Samtidig administrasjon av moderate CYP3A4-hemmere forventes også å resultere i klinisk relevante økninger i eksponering.

Samtidig bruk med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. claritromycin, oral ketokonazol, itraconazol) og moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin og flukonazol) bør derfor unngås.

Alternative samtidige legemidler uten eller med kun minimal CYP3A4-hemming skal vurderes. Dersom terapeutiske alternativer ikke er tilgjengelig, skal behandlingen med Ogsiveo avbrytes umiddelbart i det tidsrommet hvor en sterk eller moderat CYP3A4-hemmer gis til pasienten.

Pasienter bør unngå å innta grapefrukt og grapefruktjuice når de tar Ogsiveo, da disse inneholder hemmere av CYP3A4 (se pkt. 4.2).

Midler som kan redusere serumkonsentrasjoner av nirogacestat

Effekten av sterke og moderate CYP3A4-induktorer

Effektene av CYP3A4-induktorer på nirogacestat-eksponering er ikke evaluert i en klinisk studie. Det forventes at moderate og sterke induktorer vil føre til en klinisk relevant reduksjon i eksponering for nirogacestat som kan føre til redusert effekt. Samtidig behandling med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital og johannesurt) og moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. efavirenz og etravirin) bør derfor unngås. Hos pasienter som CYP3A4-induktorer er indikert for, bør det velges andre virkestoffer med mindre potensial for enzyminduksjon.

Effekten av syrereduserende midler

Nirogacestats oppløselighet er pH-avhengig, og reduseres betydelig ved pH over 6,0. Effektene av syrereduserende midler (dvs. H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere og syrenøytraliserende midler) på eksponeringen av nirogacestat er ikke evaluert i noen klinisk studie. Samtidig administrasjon av disse legemidlene kan imidlertid redusere biotilgjengeligheten av nirogacestat. Samtidig bruk av Ogsiveo med protonpumpehemmere og H₂-blokkere anbefales ikke. Dersom samtidig bruk med syrereduserende midler ikke kan unngås, kan imidlertid Ogsiveo administreres 2 timer før eller 2 timer etter bruk av syrenøytraliserende midler.

Virkingen av nirogacestat på farmakokinetikken til andre legemidler

CYP-substrater

En legemiddelinteraksjonsstudie av friske frivillige, som undersøkte effekten av flere doser nirogacestat ved en dose på 95 mg én gang daglig på eksponeringen av midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, resulterte i en 1,3-ganger økning i C_{max} for midazolam og en 1,6-ganger økning i AUC for midazolam. Hvilken effekt den kliniske dosen med nirogacestat (150 mg to ganger daglig) har på eksponering for midazolam er ikke undersøkt og kan avvike. Ogsiveo skal ikke brukes ved samtidig administrering av CYP3A4-substrater som har en smal terapeutisk indeks (f.eks. cyklosporin, takrolimus, digitoxin, warfarin, karbamazepin).

Siden det ikke har blitt utført noen studier som undersøker hvilken effekt nirogacestat har på systemisk eksponering for prevensjonssteroider, er det ukjent om nirogacestat reduserer effektiviteten til hormonelle prevensjonsmidler som virker systemisk. Kvinner i fertil alder må bruke svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).

In vitro-studier viste at nirogacestat kan indusere CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6, og derfor er det en risiko for at nirogacestat kan forårsake økt eksponering for substrater av disse enzymene. Når substrater av CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6 administreres sammen med Ogsiveo, må det utføres evalueringer for å sjekke om substratet får redusert effekt, og dosejustering av substratet kan være nødvendig for å opprettholde optimale plasmakonsentrasjoner.

Systemer for legemiddeltransport

En enkeltdose legemiddelinteraksjonsstudie viste at nirogacestat ikke påvirket eksponeringen av dabigatran, et P-gp-substrat, som støtter fraværet av klinisk meningsfull P-gp-hemming av nirogacestat.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon for menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal oppfordres til å unngå graviditet mens de får Ogsiveo (se pkt. 4.4).

Kvinner i fertil alder må bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen med Ogsiveo (se pkt. 4.4). Det er ukjent om nirogacestat reduserer effektiviteten til hormonelle prevensjonsmidler som virker systemisk. Pasienter skal oppfordres til å

bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode (f.eks. et intrauterint prevensjonsmiddel (spiral)) eller to komplementære prevensjonsformer, inkludert en barrieremetode under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen med Ogsiveo. Kvinner i fertil alder skal oppfordres til å informere helsepersonell umiddelbart ved kjent eller mistenkt graviditet, og de må slutte å ta Ogsiveo hvis de blir gravide. Kvinner i fertil alder skal ikke donere egg (oocytter) under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen med Ogsiveo.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder må bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandlingen med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen med Ogsiveo (se pkt. 4.4). Mannlige pasienter skal ikke donere sædceller under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen med Ogsiveo.

Graviditet

Basert på funn fra dyrestudier og legemidlets virkningsmekanisme, kan Ogsiveo forårsake skade på fosteret når det gis til en gravid kvinne. Ogsiveo er kontraindisert hos gravide kvinner (se pkt. 4.3 og 5.3). Kvinner i fertil alder må ha en negativ graviditetstest før igangsetting av behandling med Ogsiveo. Graviditetstesting under behandling med Ogsiveo bør vurderes for kvinner i fertil alder som opplever amenoré. Pasientene skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Hvis en pasient blir gravid mens hun tar Ogsiveo, skal behandlingen seponeres. En spontanabort ble rapportert av en kvinne i DeFi-studien som ble gravid mens hun fikk nirogacestat.

Amming

Det finnes ingen data knyttet til tilstedeværelse av nirogacestat eller dets metabolitter i melk fra mennesker eller dyr, eller hvilken effekt det har på et barn som ammes eller på produksjonen av melk. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos barnet som ammes, må kvinner ikke amme under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen med Ogsiveo (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier på mennesker. Effekten av Ogsiveo på fertilitet hos mennesker er ikke kjent. Basert på funn fra dyrestudier kan mannlig og kvinnelig fertilitet svekkes (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ogsiveo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden fatigue og svimmelhet kan forekomme hos pasienter som tar nirogacestat (se pkt. 4.8), bør pasienter som opplever disse bivirkningene, utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkningene er: diaré (85 %), utslett (65 %), ovarietoksisitet hos kvinner i fertil alder (60 %), kvalme (59 %), fatigue (50 %), hypofosfatemi (50 %), hodepine (40 %), og stomatitt (40 %).

Bivirkningen som oftest ble rapportert, var ovarietoksisitet (prematur menopause, 3 %). De hyppigst forekommende bivirkningene var diaré (16 %) og hypofosfatemi (13 %).

Permanent seponering av nirogacestat på grunn av en bivirkning forekom hos 19 % av pasientene. De hyppigst forekommende bivirkningene som førte til seponering, var diaré (5 %), ovarietoksisitet (5 %) og forhøyet ALAT (3 %).

Hyppigheten av behandlingsavbrudd for nirogacestat på grunn av bivirkninger, var 59 %. De hyppigst forekommende bivirkningene som førte til behandlingsavbrudd, var diaré (11 %), makulopapuløst utslett (10 %), hypofosfatemi (6 %) og kvalme (5 %).

Hyppigheten av dosereduksjon for nirogacestat på grunn av bivirkninger, var 44 %. De hyppigst forekommende bivirkningene som førte til dosereduksjon, var diaré (9 %), makulopapuløst utslett (6 %), stomatitt (3 %) og hypofosfatemi (3 %).

Bivirkningstabell

Med mindre annet er angitt, er frekvensene av bivirkningene basert på frekvensene av bivirkninger av alle årsaker påvist hos 88 pasienter eksponert for nirogacestat 150 mg to ganger daglig med en median varighet på 21,5 måneder i kliniske studier.

Bivirkningene rangeres under overskriften for frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Rapporterte bivirkninger

Organklassesytem	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige	Vanlige
	Stomatitt ^a	Svært vanlige	Vanlige
	Munntørrehet	Svært vanlige	--
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^b	Svært vanlige	Vanlige
	Alopesi	Svært vanlige	--
	Follikulitt	Svært vanlige	Vanlige
	Hidrosadenitt	Vanlige	Vanlige
	Tørr hud	Svært vanlige	--
	Pruritus	Svært vanlige	--
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Basalcellekarsinom	Vanlige	--
	Plateepitelkarsinom ^c	Vanlige	--
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige
	Hypokalemi	Svært vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	--
	Svimmelhet	Svært vanlige	--
Undersøkelser	Proteinuri	Svært vanlige	--
	Glykosuri	Svært vanlige	--
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Eosinofili	Svært vanlige	--
Sykdommer i nyre og urinveier	Sykdom i nyretubuli	Vanlige	--
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Beinfraktur ^d	Vanlige	--
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet ALAT	Svært vanlige	Vanlige
	Forhøyet ASAT	Svært vanlige	Vanlige
Sykdommer i kjønnsorganer og	Ovarietoksisitet ^e	Svært vanlige	--

Organklasser	Bivirkning	Alle grader	Grad 3-4
brystsykdommer			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Svært vanlige	--
	Øvre luftveisinfeksjon ^f	Svært vanlige	--
	Dyspné	Svært vanlige	--
	Epistakse	Svært vanlige	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	Vanlige
	Influensalignende sykdom	Svært vanlige	--

^a Stomatitt omfatter stomatitt, munnsår, smerte i munnen og orofaryngeal smerte.

^b Utslett omfatter makulopapuløst utslett, akneiform dermatitt, utslett, erytematøst utslett, pruritisk utslett og papuløst utslett.

^c Plateepitelkarsinom inkludert plateepitelkarsinom i hud og plateepitelkarsinom.

^e Beinfraktur omfatter fraktur, fotfraktur, håndfraktur, radiusfraktur, hoftefraktur og ribbeinsfraktur.

^f Ovarietoksisitet omfatter ovariesvikt, prematur menopause, amenoré, oligomenoré, uregelmessig menstruasjon, dysmenoré, kraftige menstruasjonsblødninger, vulvovaginal tørrhet, hetetokter, redusert AMH (anti-Müllerian hormone) og økt follikkelstimulerende hormon (FSH).

^g Øvre luftveisinfeksjon (URTI) omfatter URTI, viral URTI, akutt sinusitt, og sinusitt.

-- Betyr at ingen tilfeller ble rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Dataene som beskrives nedenfor, gjenspeiler resultater av den randomiserte, dobbeltblindede, fase 3 DeFi-studien av pasienter med desmoide tumorer som behandles med 150 mg BID nirogacestat (N=69) eller placebo (N=72) to ganger daglig.

Diaré

I den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien ble diaré rapportert hos 84 % av pasientene som fikk nirogacestat, sammenlignet med 35 % av pasientene som fikk placebo. Bivirkninger av grad 3 forekom hos henholdsvis 16 % og 1 % av pasientene (se pkt. 4.4). Grad ≤ 2 diaré forsvant hos 74 % av pasientene som fortsatte behandling med nirogacestat. Median tid til første utbrudd av diaré hos pasienter som fikk nirogacestat, var 9 dager (fra 2 til 234 dager). Diaré førte til dosereduksjon hos 10 % av pasientene og seponering av behandling hos 7 % som fikk nirogacestat.

Hud- og underhudssykdommer

I den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien ble dermatologiske reaksjoner rapportert med en høyere insidens hos pasienter som fikk nirogacestat, enn hos de som fikk placebo. Disse omfattet makulopapuløst utslett (32 % vs. 6 %), hidrosadenitt (9 % vs. 0), og follikulitt (13 % vs. 0) (se pkt. 4.4). Median tid til utslett oppsto var 22 dager (fra 2 til 603 dager). Hud- og underhudssykdommer førte til dosereduksjon hos 9 % av pasientene som fikk nirogacestat, inkludert makulopapuløst utslett hos 4 % og hidrosadenitt hos 3 %. Makulopapuløst utslett førte til seponering av behandlingen hos 1 %.

Ovarietoksisitet

I den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien rapporterte 75 % av kvinner i fertil alder som fikk nirogacestat om ovarietoksisitet (definert som ovariesvikt, prematur menopause, amenoré, oligomenoré og menopause), sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo. Det oppsto tre alvorlige bivirkninger knyttet til ovarietoksisitet, alle var prematur menopause, og disse representerte 11 % av alle deltakere som rapporterte om ovarietoksisitet. Median tid til første utbrudd av ovarietoksisitet var 8,9 uker (fra 1 dag til 54 uker), og generell median varighet var 18,9 uker (fra 11 dager til 215 uker). Det er rapportert at ovarietoksisitet forsvinner hos 79 % av kvinner i fertil alder under behandlingen. Oppfølgingsinformasjon er tilgjengelig for alle unntatt to av 27 pasienter. Etter at behandlingen ble stoppet, ble det rapportert at ovarietoksisitet forsvant hos alle kvinner i fertil alder som det finnes tilgjengelige data for. Median tid til resolusjon etter seponering av nirogacestat var 10,9 uker (fra 4 til 18 uker). Det er ukjent hvilken innvirkning nirogacestat har på fertiliteten (se

pkt. 4.4). Det ble påvist et eksponeringsresponsforhold mellom nirogacestat og serumnivåer av follikkelstimulerende hormon (FSH), hvor FSH økte lineært med økende serumkonsentrasjoner av nirogacestat.

Elektrolyttforstyrrelser

Elektrolyttforstyrrelser ble rapportert hos pasienter som fikk nirogacestat i den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien, inkludert hypofosfatemi (43 %) og hypokalemi (12 %), sammenlignet med henholdsvis 7 % og 1 % hos pasienter som fikk placebo. Median tid til debut av hypofosfatemi og hypokalemi var henholdsvis 15 dager (fra 1 til 833 dager) og 15 dager (fra 1 til 57 dager). Grad 3-hendelser med hypofosfatemi og hypokalemi forekom hos 3 % av pasientene som fikk nirogacestat, sammenlignet med ingen pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4). Hypofosfatemi og hypokalemi førte til dosereduksjon hos henholdsvis 4 % og 1 % av pasientene som fikk nirogacestat. Hypofosfatemi førte til seponering av dosen hos 1 % av pasientene som fikk nirogacestat.

Hepatiske avvik

Forhøyet ALAT og ASAT ble rapportert hos henholdsvis 19 % og 17 % av pasientene som fikk nirogacestat i den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien, sammenlignet med henholdsvis 8 % og 11 % av pasientene som fikk placebo. Median tid til debut av forhøyet ALAT og ASAT var 22 dager (ALAT fra 8 til 924 dager; ASAT fra 1 til 1023 dager). Grad 3 forhøyet ALAT og ASAT ($> 5 \times \text{ULN}$) forekom hos 3 % av pasientene som ble behandlet med nirogacestat, sammenlignet med 1 % i placebo-armen (se pkt. 4.4). Forhøyet ALAT og ASAT førte til dosereduksjon hos 1 % av pasientene som fikk nirogacestat. Forhøyet ALAT og ASAT førte til seponering av dosen hos henholdsvis 4 % og 3 % av pasientene som fikk nirogacestat.

Hudkreft som ikke er melanom

Hudkreft som ikke er melanom ble rapportert med høyere insidens hos pasienter som fikk nirogacestat enn hos de som fikk placebo i den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien, inkludert plateepitelkarsinom (3 % vs. 0) og basalcellekarsinom (1 % vs. 0). Én pasient rapporterte begge typene av hudkreft som ikke er melanom (se pkt. 4.4). Ytterligere to tilfeller av hudkreft som ikke er melanom, ble rapportert utenfor den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien.

Effekt på proksimale nyretubuli

Glykosuri og proteinuri ble observert hos henholdsvis 52 % og 46 % av pasientene som fikk nirogacestat i den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien, sammenlignet med henholdsvis 1 % og 39 % av pasientene som fikk placebo. Median tid til debut av glykosuri og proteinuri var henholdsvis 85 dager (fra 55 til 600 dager) og 72 dager (fra 38 til 937 dager). Én pasient i DeFi-studien rapporterte nyretubulær lidelse med økt urinutskillelse av urinsyre, glukose og fosfat, men ingen overdreven utskillelse av lavmolekylære proteiner (beta2-mikroglobulin) eller noen endringer i nyrefunksjon. Hendelsen ble håndtert med dosereduksjon.

Beinfraktur

I den dobbeltblinde fasen av DeFi-studien ble beinfraktur rapportert hos 6 % av pasientene som fikk nirogacestat, sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo. Alle rapporter om beinfraktur var ikke- alvorlige og av grad 1 eller 2. Median tid til debut av beinfrakturhendelser hos pasienter som fikk nirogacestat, var 125 dager (fra 1 til 739 dager). Beinfrakturhendelser førte ikke til dosereduksjon eller seponering av behandling hos noen av pasientene som fikk nirogacestat.

Pediatrik populasjon

Epifysesykdom, manifestert som en utviding av epifyseskiven, ble rapportert hos 4 av 26 (15 %) pediatrike pasienter med åpne vekstplater som ble behandlet med nirogacestat utenfor DeFi-studien. Bivirkningene omfattet epifyseløsning, hoftefraktur, epifysesykdom og osteonekrose. Alle de 4 pediatrike pasientene var mellom 11 og 12 år. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Symptomene på overdose av Ogsiveo forventes å være en videreføring av den farmakologiske virkningsmekanismen, og kan omfatte diaré, kvalme, oppkast, hypofosfatemi, forhøyede transaminaser, og epistakse.

Håndtering av overdose

På grunn av den høye proteinbindingen forventes det ikke at Ogsiveo kan dialyseres hos pasienter med normale nivåer av protein i serum. Ved en overdose skal behandlingen med Ogsiveo stoppes, og generelle støttetiltak skal igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler; ATC-kode: L01XX81

Virkningsmekanisme

Nirogacestat er en reversibel and ikke-kompetitiv hemmer av gammasekretase som blokkerer proteolytisk aktivering av Notch-reseptoren.

Hjertets elektrofysiologi

Effektene av nirogacestat-konsentrasjonen på forlengelse av QTc-intervall ble beregnet ved hjelp av en modellbasert analyse. 90 %-konfidensintervallene for den predikerte gjennomsnittlige endringen i QTcF var på under 10 msek ved forventet C_{max} ved supratherapeutiske doser. Det er derfor ingen klinisk signifikant forlengelse i QTcF-intervall forbundet med terapeutiske doser av Ogsiveo.

Klinisk effekt og sikkerhet

DeFi-studien var en internasjonal, multisenter, randomisert (1:1), dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase 3-studie på voksne pasienter med progredierende desmoide tumorer. Pasienter med histologisk bekreftede desmoide tumorer som hadde progrediert med $\geq 20\%$ som målt med RECIST v1.1 innen 12 måneder etter screening, og der vedvarende progredierende sykdom ikke medførte umiddelbar signifikant risiko for pasienten, var kvalifiserte. Randomiseringen ble stratifisert i henhold til måltumorens plassering(er) (intra-abdominal eller ekstra-abdominal). Pasienter med flere måltumorer lokalisert både intra-abdominalt og ekstra-abdominalt, ble klassifisert som intra-abdominale. Pasientene fikk 150 mg nirogacestat eller placebo oralt to ganger daglig i 28-dagers sykluser inntil sykdomsprogresjon, død eller uakseptabel toksisitet. Det primære effektmålet var progresjonsfri overlevelse (PFS). Progresjon ble fastslått røntgenologisk ved bruk av RECIST v1.1 via en blindet, uavhengig, sentral bildegjennomgang, eller som klinisk vurdert av utprøveren og kvalifisert via en blindet, uavhengig, sentral gjennomgang, eller ved død av enhver årsak. Ytterligere effektmål omfattet objektiv responsrate (ORR), endringer i smerte fra baseline ved syklus 10, endringer i alvorlighetsgrad fra baseline for desmoid tumor-spesifikke symptomer ved syklus 10, endringer fra baseline i rollefungering og fysisk fungering ved syklus 10, og endringer fra baseline i generell livskvalitet ved syklus 10. Smerte ble målt i henhold til 7-dagersgjennomsnittet av element nr. 3 (dvs. verst tenkelige smerte) fra smerteskjemaet Brief Pain Inventory (BPI). Alvorlighetsgraden av desmoid tumor-spesifikke symptomer og fysisk fungering ble målt ved bruk av GODDESS-skalaen (GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale).

Totalt 142 pasienter ble randomisert: 70 til nirogacestat og 72 til placebo. Sett under ett var median alder 34 år (område: 18 til 76); 4 % var 65 år eller eldre; 65 % var kvinner; etnisitet var 83 % hvite, 6 % svarte, 3 % asiatiske, og 8 % annet; 73 % hadde en ECOG ytelsesstatus (PS) på 0, 27 % hadde en ECOG PS på 1, og $< 1\%$ hadde en ECOG PS på 2. Tjuetre prosent av pasientene hadde intra-abdominal sykdom eller både intra- og ekstra-abdominal sykdom, og 77 % hadde kun ekstra-abdominal sykdom. Førti prosent av pasientene hadde multifokal sykdom og 59 % hadde enkeltfokal sykdom. Av 105 pasienter med kjent somatisk tumormutasjonsstatus hadde 81 % en *CTNNB1*-mutasjon og 21 % hadde en *APC*-mutasjon. Sytten prosent av pasientene hadde en familiehistorie med familiær adenomatøs polypose (FAP). Tjuetre prosent av pasientene hadde ikke fått behandling tidligere og 44 % hadde fått ≥ 3 ulike behandlinger tidligere. Tidligere behandling omfattet systemisk behandling (61 %), kirurgi (53 %) og strålebehandling (23 %). Trettiseks prosent av pasientene hadde tidligere blitt behandlet kjemoterapi og 33 % hadde tidligere blitt behandlet med en tyrosinkinasehemmer. Femti prosent hadde en BPI-SF element 3 (verst tenkelige smerte) skår på ≥ 2 ved baseline.

Effektresultater i ITT-populasjonen, som omfattet alle randomiserte pasienter, er presentert nedenfor. Forbedringer i PFS og ORR var til fordel for nirogacestat uansett egenskaper ved baseline, inkludert tumor plassering og type av tidligere behandlinger.

Tabell 3: Effektresultater hos pasienter med RECIST 1.1 progredierende desmoide tumorer

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Progresjonsfri overlevelse		
Antall (%) pasienter med bivirkning	12 (17)	37 (51)
Røntgenologisk progresjon ^a	11 (16)	30 (42)
Klinisk progresjon ^a	1 (1)	6 (8)
Død	0	1 (1)
Median (måneder) (95 % KI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4, NR)
Hazard ratio (95 % KI)	0,29 (0,15, 0,55)	
p-verdi ^c	< 0,001	

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

Forkortelser: KI: konfidensintervall; CR: fullstendig respons; ORR: objektiv responsrate; PR: delvis respons; NR: Ikke oppnådd

^a Vurdert ved en blindet, uavhengig sentral gjennomgang.

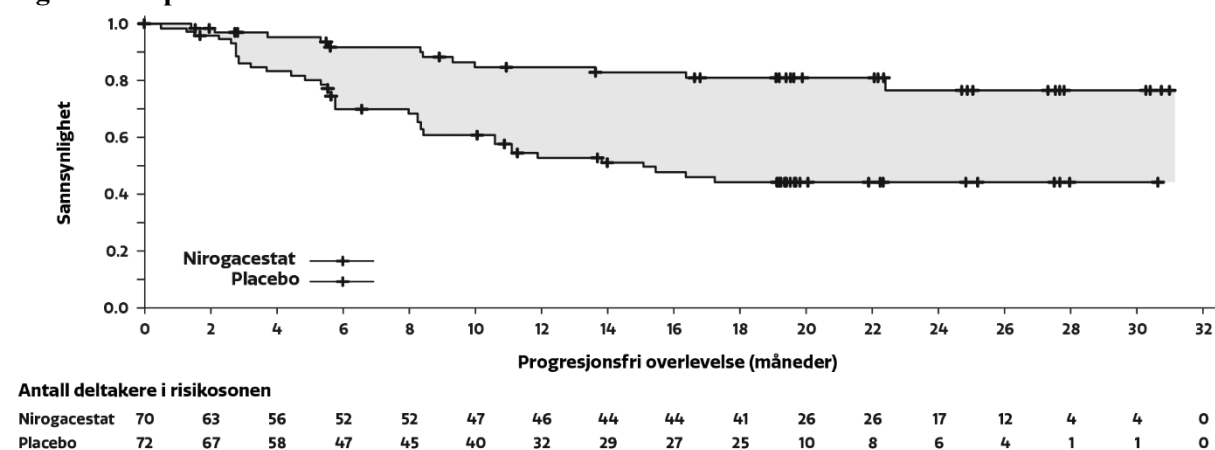
^b Innhentet ved bruk av Kaplan-Meier-metoden.

^c p-verdien kom fra en ensidig stratifisert log-rank-test.

^d Innhentet ved bruk av en nøyaktig metode basert på binomisk distribusjon.

^e p-verdien kom fra en tosidig Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS



Merknad: Median- og 95 % konfidensintervaller ble anslått ut ifra Kaplan-Meier-metoden. På grunn av det lave antallet hendelser i nirogacestat-armen, var det ikke mulig å anslå Kaplan-Meier-estimat av median tid til progresjon.

Pasientrapporterte resultater

PFS-resultatene ble støttet av endringer fra baseline i pasientrapportert verst tenkelige smerte til fordel for nirogacestat-armen ved syklus 10 (-1,6 vs. -0,2; LS middeldifferanse: -1,3; 95 % konfidensintervall: -2,1 til -0,6; $p < 0,001$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ogsiveo i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av bløtvevssarkom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Høyeste konsentrasjoner av nirogacestat oppnås cirka 1,5 timer etter oral administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet for nirogacestat etter oral administrasjon er cirka 19,2 % (Område: 16,2 %–23 %).

Distribusjon

Blod til plasma-forholdet for nirogacestat er estimert til å være cirka 0,5 hos mennesker. Proteinbinding i serum er cirka 99,6 % *in vitro*. Nirogacestat bindes i stor grad til både humant serumalbumin og til α -1-surt glykoprotein, men med en større affinitet for α 1-surt glykoprotein. Basert på den farmakokinetiske analysen av populasjonen, ble det synlige orale distribusjonsvolumet for nirogacestat hos desmoid tumor-pasienter estimert til 1430 l.

Biotransformasjon

Nirogacestat metaboliseres i stor grad, hovedsakelig av CYP3A4. Det er ufullstendig kunnskap om hovedmetabolitter eller aktive metabolitter *in vivo* på grunn av begrenset registrering av ikke-radiomerkede metabolitter. Mange mindre metabolitter har blitt oppdaget i sirkulasjonen og i ekskretter.

Eliminasjon

Etter en oral enkeltdose av radiomerket nirogacestat til friske frivillige gjenfinnes cirka 65 % dosen innen 13 dager etter administrering; 38 % elimineres i feces, 17 % elimineres i urin, og 10 % av radiomerkingen gjenfinnes i utåndingsluft. Uendret nirogacestat i urinen utgjør mindre enn 0,01 % og i feces mindre enn 0,5 % av den administrerte dosen.

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen i desmoid tumor-populasjonen estimerer en åpenbar terminal eliminasjonshalveringstid på cirka 23 timer. Åpenbar systemisk clearance er cirka 45 l/t.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for nirogacestat øker med eskalerende enkeltdoser og gjentatte doser, med en proporsjonal økning innenfor doseringsområdet 50–150 mg.

Steady-state-forhold oppnås ved cirka 7 dager etter gjentatt administrering. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen estimerer et akkumulasjonsforhold på cirka 1,5 hos pasienter med desmoid tumor.

Spesielle populasjoner

Effekter av nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til nirogacestat ble evaluert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (HI) basert på Child-Pugh-klassifiseringen. Total eksponering for nirogacestat (AUC) ble ikke påvirket av moderat nedsatt leverfunksjon, men den høyeste eksponeringen (C_{max}) ble redusert med 28 % med et høyere distribusjonsvolum og lenger halveringstid.

Effekter av nedsatt nyrefunksjon

Effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til nirogacestat er ikke evaluert i en egen klinisk studie. I en PopPK-model ble det ikke observert noen klinisk meningsfull sammenheng mellom nyrefunksjonstester og farmakokinetikken til nirogacestat. Av 335 forsøkspersoner som var inkludert i PopPK-analysen, var det to forsøkspersoner med henholdsvis mild og moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var inkludert i PopPK-analysen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier av gjentatt dosetoksisitet hos rotter og hunder ble de fleste toksisiteter forbundet med gammasekretasehemming. Virkninger omfattet ovarieatrofi, endringer i brunstsyklusen, redusert cellularitet i lymfoid vev i tilknytning til tarmen, og redusert cellularitet i mesenteriske lymfeknuter. I studien på rotter ble det observert en fortykkelse av vekstplater. I tillegg viste alle dosenivåer som ble evaluert i studien av rotter, kronisk progressiv nefropati, pulmonal fosfolipidose, og nekrose i

spyttkjertlene på en doseavhengig måte. I en studie på hunder var behandlingsrelaterte effekter til stede i mage-tarm, milt, galleblære, lever, nyrer, testikler og eggstokker. Funn i mage-tarm og lever var forbundet med generalisert inflammasjon og tilknyttede endringer i klinisk patologi hos de fleste av hundene. En NOAEL ble ikke identifisert i 3-månedersstudiene av oral toksisitet hos rotter eller hunder. Den laveste dosen i studien på rotter var 5 mg/kg/dag (ekvivalent dose for mennesker 50 mg/dag) og hos hunder var den laveste dosen 2 mg/kg/dag (ekvivalent dose for mennesker 70 mg/dag). Systemisk eksponering var også under systemisk eksponering hos mennesker (AUC) som fikk 150 mg BID nirogacestat.

Karsinogenitet

Notch-signalerer synes å ha både en onkogen og en tumorundertrykkende funksjon. Det karsinogene potensialet til nirogacestat ble evaluert i en 6-måneders transgen rasH2-studie på mus. Ved doser på opptil 100 mg/kg/dag ble det observert en økt forekomst av hemangiosarkom. Ved 100 mg/kg/dag var systemisk eksponering (AUC) lavere enn (0,2-ganger) hos mennesker etter administrasjon av 150 mg nirogacestat BID. Det karsinogene potensialet hos rotter er ikke fastslått.

Reproduksjonstoksitet og utviklingstoksitet

Nirogacestat reduserte fertilitetsindekser hos både hann- og hunnrotter, noe som sammenfalt med ovarieatrofi, redusert testikkelvekt, og redusert spermiemotilitet og innvirkning på spermiemorfologi. I tillegg forekom tidlig embryotap i fertilitetsstudier. I en preliminær studie på embryo- og fosterutvikling induserte nirogacestat signifikant og dose-relatert embryotap, tidlige resorpsjoner og redusert fostervekt hos embryoer som overlever. Disse virkningene forekom ved 20 mg/kg/dag og førte til en systemisk eksponering under (cirka 0,45-ganger) eksponering hos mennesker etter administrasjon av nirogacestat 150 mg BID (se pkt. 4.4).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Natriumstivelse glykolat
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Makrogol polyvinylalkohol podet kopolymer (E 1209)
Talkum (E 553b)
Titanidioksid (E 171)
Glyserol-monokaprylokaprat type 1/mono-/diglyserider (E 471)
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert (E 1203)
Paraoransje aluminiumslakk (E 110)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter

HDPE-boks med barnesikret lokk og induksjonsforsegling, som inneholder 120 eller 180 tabletter.

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Gjennomsiktige PVC/PVDC-blistere med gjennomtrykksfolie i aluminium, som inneholder 14 tabletter. Én eske inneholder 56 tabletter i 4 blistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1932/001

EU/1/25/1932/002

EU/1/25/1932/003

EU/1/25/1932/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. august 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lanseringen av Ogsiveo (nirogacestat) i hver enkelt medlemsstat må innehaveren av markedsføringstillatelsen avtale med den nasjonale kompetente myndigheten om innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å minimere eksponering for Ogsiveo (nirogacestat) in utero og den påfølgende potensielle risikoen for embryoføtal toksisitet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hver medlemsstat der Ogsiveo (nirogacestat) markedsføres, har alt helsepersonell som forventes å forskrive eller pasienter som forventes å bruke Ogsiveo (nirogacestat) tilgang til/får følgende opplæringsmateriell:

- Opplæringsmateriell for leger
- Pasientkort

Opplæringsmateriell for leger:

- Preparatomtale (SPC)
- Veiledning for helsepersonell:

Veiledningen for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Nirogacestat kan forårsake skade på embryo og foster, inkludert fostertap, når det gis til gravide kvinner.
- Nirogacestat er kontraindisert hos gravide kvinner og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektiv prevensjon.
- Det må utføres en graviditetstest, og den må være negativ før igangsetting av behandling med nirogacestat.
- Kvinner i fertil alder skal oppfordres til å bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med nirogacestat og i 1 uke etter den siste dosen med nirogacestat.
- Nirogacestat kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler.
- Pasienter skal oppfordres til å bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode (f.eks. intrauterin prevensjon (spiral)) eller to komplementære prevensjonsformer, inkludert en barrieremetode.
- Kvinnelige pasienter i fertil alder skal informeres om den potensielle risikoen for embryoføtal skade og bruken av egnede prevensjonsmetoder før igangsetting av behandling med nirogacestat.
- Graviditetstesting under behandling med nirogacestat skal vurderes for kvinner i fertil alder som opplever amenoré.
- Mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder skal oppfordres til å bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med nirogacestat og i 1 uke etter den siste dosen med nirogacestat.
- Pasienter skal oppfordres til å si ifra til legen umiddelbart hvis de mistenker at de er gravide.
- Pasienter skal få utlevert pasientkortet.

Pasientkortet:

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Nirogacestat kan forårsake embryoføtal skade, inkludert fostertap, når det brukes under graviditet.
- Pasienter som er kvinner i fertil alder, og mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er i fertil alder, må bruke svært effektive prevensjonsmetoder under behandling med nirogacestat og i 1 uke etter den siste dosen.
- Hvis du er en kvinne som kan bli gravid eller en mann med en partner som kan bli gravid, må du bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode (f.eks. intrauterin prevensjon (spiral)) eller to komplementære prevensjonsformer, inkludert en barrieremetode.

- Hvis du mistenker at du kan være gravid under behandling med nirogacestat, må du kontakte behandlende onkolog umiddelbart. Hvis du er gravid, må du ikke ta nirogacestat.
- **Forpliktelse til å gjennomføre tiltak etter godkjenning**

Innen den angitte tidsrammen skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak:

Beskrivelse	Forfalldato
Søkeren må utvikle effektive tiltak (dvs. en optimalisert formulering, produksjonsprosess og/eller kontrollstrategi) for å sikre at summen av urenheter i ASYM-136911 og ASYM-136912 ikke overstiger AI grensen på 1,5 µg/dag gjennom hele holdbarheten, og sende inn den nødvendige variasjonen for å implementere endringen(e) og skjerpe spesifikasjonsgrensen for frigivelse og holdbarhet til NMT 1,5 µg/dag i det ferdige produktet.	Q3 2027
Det skal sendes inn en fremdriftsrapport.	Q3 2026

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter
nirogacestat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

120 filmdrasjerte tabletter

180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele. Skal ikke deles, tygges eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ogsiveo 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 50 mg tabletter
nirogacestat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og paraoransje (E 110), se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett
120 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele. Skal ikke deles, tygges eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SpringWorks Therapeutics

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter
nirogacestat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele. Skal ikke deles, tygges eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1932/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Ogsiveo 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter
nirogacestat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter
nirogacestat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og paraoransje (E 110). Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert
56 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelges hele. Skal ikke deles, tygges eller knuses.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1932/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Ogsiveo 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter
nirogacestat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter
Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter
Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter
nirogacestat

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se slutten av avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ogsiveo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ogsiveo
3. Hvordan du bruker Ogsiveo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ogsiveo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ogsiveo er og hva det brukes mot

Ogsiveo er et legemiddel som inneholder virkestoffet nirogacestat som hemmer et protein kalt gammasekretase. Gammasekretasehemmere behandler kreft ved å stoppe aktiviteten til bestemte proteiner som er involvert i fremveksten av kreftceller.

Ogsiveo brukes hos voksne til å behandle progredierende desmoide tumorer (bløtvevstumorer som dannes i fibrøst (binde) vev, vanligvis i armer, ben eller mage, som ikke sprer seg til andre steder). Det brukes hos voksne som trenger behandling med et legemiddel som gis via munnen eller via injeksjon (systemisk behandling).

2. Hva du må vite før du bruker Ogsiveo

Bruk ikke Ogsiveo:

- dersom du er allergisk overfor nirogacestat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid (se avsnittet om Graviditet nedenfor).
- dersom du kan bli gravid og ikke bruker svært effektiv antikonsepsjon (prevensjon) (se avsnittet om Prevensjon hos menn og kvinner nedenfor).
- dersom du ammer (se avsnittet om Amming nedenfor).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier dersom noe av det følgende forekommer mens du tar Ogsiveo (se også avsnitt 4: Mulige bivirkninger):

- **Dersom du opplever alvorlig diaré eller diaré som varer lenger enn to dager** og som ikke reagerer på behandling, slutt å ta legemidlet og søk legehjelp umiddelbart. Legen din kan sette behandlingen med Ogsiveo på pause inntil symptomene dine bedres, gi deg andre legemidler, redusere dosen eller be deg om å drikke mer væske.
- **Dersom du får utslett**, må du si ifra til lege eller sykepleier så snart som mulig. Legen din kan gi deg et legemiddel for å behandle disse, eller stoppe behandlingen med Ogsiveo midlertidig, eller redusere dosen.
- **Problemer med eggstokkene.** Du kan oppleve symptomer slik som hetetokter, nattesvette, tørrhet i skjeden og endringer i menstruasjonssyklusen, inkludert uregelmessig menstruasjon eller ingen menstruasjon. Disse bivirkningene forsvant hos mesteparten av kvinnene mens de fremdeles var i behandling, og hos alle kvinner som sluttet å ta Ogsiveo.

Undersøkelser:

- Legen din vil ta blodprøver for å sjekke elektrolyttene (salter) dine og leverfunksjon under behandlingen.
- **Hudkreft.** Visse typer hudkreft som kalles basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom, er rapportert hos pasienter som tar Ogsiveo. Legen din skal undersøke huden din jevnlig under behandlingen med Ogsiveo. Si ifra til legen din eller sykepleier dersom du oppdager nye eller endringer i hudlesjoner som for eksempel en liten hvit eller hudfarget kul, en rød flekk som skaller av, et åpent sår eller en vorte som danner skorpe eller blør lett.

Barn og ungdom

Ikke gi Ogsiveo til barn og ungdom under 18 år, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått i denne populasjonen. Ogsiveo kan være ugunstig for beinvekst hos barn som vokser.

Andre legemidler og Ogsiveo

Snakk med legen dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert plantebaserte legemidler, mens du tar Ogsiveo.

Si ifra til lege eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler:

- Claritromycin, erytromycin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- Itrakonazol, ketokonazol, flukonazol – brukes til å behandle alvorlige soppinfeksjoner
- Cyklosporin, takrolimus – brukes til å forhindre avstøtning av transplantert organ.
- Fostamatinib – brukes til å behandle lave blodplatetall
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz og etravirin – brukes til å behandle HIV-infeksjoner / AIDS
- Diltiazem – brukes til å behandle høyt blodtrykk og brystmerter
- Hormonelle prevensjonsmidler (se avsnittet om Prevensjon hos menn og kvinner nedenfor)
- Rifampicin – brukes til å behandle tuberkulose (TB)
- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – brukes til å behandle epilepsi
- Johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- Midazolam brukes til anestesi, sederende behandling eller til å dempe angst
- Digitoxin, dofetilid – brukes i behandling av hjertelidelser eller til å korrigere uregelmessige hjerteslag
- Warfarin – brukes til å fortynne blodet
- Syrenøytraliserende midler (korttidsvirkende legemidler som inneholder mineraler, som kalsium, magnesium, aluminium eller bikarbonat som nøytraliserer syren i magen). Disse

legemidlene kan påvirke absorpsjonen av Ogsiveo og redusere hvor godt det virker. Ta Ogsiveo 2 timer før eller 2 timer etter at du har tatt syrenøytraliserende midler.

- H2-blokkere (som famotidin og cimetidin) og protonpumpehemmere (som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol og rabeprazol) – brukes for å redusere magesyre. Disse legemidlene kan påvirke absorpsjonen av Ogsiveo og redusere hvor godt det virker, og du bør ikke ta disse under behandling med Ogsiveo.

Inntak av Ogsiveo sammen med mat og drikke

Unngå inntak av grapefrukt og grapefruktjuice når du tar Ogsiveo, da det kan øke sannsynligheten for og alvorlighetsgraden av bivirkninger.

Graviditet

Ikke ta Ogsiveo hvis du er gravid. Hvis du kan bli gravid, vil legen din undersøke om du er gravid før du starter behandlingen med Ogsiveo. Du vil også ta graviditetstester under behandlingen hvis du ikke får menstruasjon lenger eller har uvanlig menstruasjonsblødning. Hvis du mistenker at du kan være gravid, må du si fra til legen din eller sykepleier umiddelbart. Hvis du er gravid, må du slutte å ta Ogsiveo. Ogsiveo kan være skadelig for det ufødte barnet hvis det tas under graviditet.

Prevensjon hos menn og kvinner

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, eller en mann med en partner som kan bli gravid, må du bruke minst én svært effektiv prevensjonsmetode (f.eks. intrauterin prevensjon (spiral)) eller to ulike prevensjonsmetoder, hvor en av dem er en barrieremetode (f.eks. kondom i kombinasjon med sæddrepende middel), under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter siste dose. Snakk med helsepersonell om prevensjonsmetoder som kan være egnet for deg.

Amming

Det er ikke kjent om Ogsiveo går over i brystmelk. Du skal ikke amme under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter den siste dosen.

Fertilitet

Basert på funn i dyrestudier kan Ogsiveo svekke fertiliteten hos hann- og hunndyr. Det finnes ingen data på fertilitet hos mennesker.

Kvinner som kan bli gravide bør ikke donere egg (oocytter) under behandling og i 1 uke etter siste dose med Ogsiveo.

Menn bør ikke donere sæd under behandling med Ogsiveo og i 1 uke etter siste dose.

Kjøring og bruk av maskiner

Ogsiveo har ingen eller ubetydelig innvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner, men siden utmattelse og svimmelhet kan forekomme hos pasienter som tar nirogacestat, må du utvise forsiktighet dersom du opplever disse bivirkningene.

Ogsiveo inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Ogsiveo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Ogsiveo inneholder paraoransje (E 110)

Ogsiveo inneholder paraoransje (E 110) som kan forårsake allergiske reaksjoner.

3. Hvordan du bruker Ogsiveo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta

Den anbefalte dosen er 150 mg to ganger daglig, én dose om morgenen og én dose om kvelden.

Ta Ogsiveo

- Svelg tablettene hel.
- Ikke del, knus eller tygg tablettene. Tabletten kan tas med eller uten mat.
- Unngå inntak av grapefrukt og grapefruktjuice mens du tar Ogsiveo.
- Hvis legen din har bedt deg om å ta syrenøytraliserende legemiddel, ta Ogsiveo 2 timer før eller 2 timer etter at du har tatt det syrenøytraliserende legemidlet (se avsnitt 2 «Andre legemidler og Ogsiveo»).

Dersom du tar for mye av Ogsiveo

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier med det samme. Du kan oppleve diaré, kvalme, oppkast og neseblødning.

Dersom du har glemt å ta Ogsiveo

Hopp over den uteglemte dosen og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

- **Dersom du opplever alvorlig diaré eller diaré som varer lenger enn to dager og som ikke reagerer på behandling, slutt å ta legemidlet og søk legehjelp umiddelbart.** Svært vanlig (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).
- **Dersom du får utslett, små smertefulle klumper i lysken, armhulene, baken eller under brystene, eller kviser rundt hårroten, må du si ifra til lege eller sykepleier så snart som mulig.** Svært vanlig (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger

Snakk med legen din hvis du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- kvalme
- sår eller smerter i munnen (stomatitt)
- munntørrehet
- tørr hud
- kløe (pruritus)
- hårtap (alopesi)
- betennelse i hårsekker (follikulitt)
- lav konsentrasjon av fosfat (hypofosfatemi) og kalium (hypokalemi) sett i blodprøver
- hodepine
- svimmelhet
- endrede protein (proteinuri) og sukkernivåer i urinen (glukosuri)
- økning i antallet av en type hvite blodceller (eosinofili)
- unormale laboratorieverdier for leverfunksjonen (økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT))

- eggstokkproblemer som hetetokter, nattesvette, tørrhet i skjeden og endringer i menstruasjonssyklusen, inkludert uregelmessige menstruasjoner eller ingen menstruasjon (eggstokk toksisitet)
- hoste
- infeksjoner i øvre luftveier (nese og hals) (øvre luftveisinfeksjoner)
- pustevansker (dyspné)
- neseblødning (epistakse)
- tretthet (fatigue)
- influensalignende symptomer (influensalignende sykdom)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- smertefull hudlidelse som forårsaker klumper og abscesser i områder med svettekjertler, slik som i lysken og armhulene (hidrosadenitt)
- hudkreft (basalcellekarsinom, plateepitelkarsinom). Symptomer kan vises som en liten hvit eller hudfarget kul, en rød flekk som skaller av, et åpent sår, eller en vorte som danner skorpe eller blør lett).
- nyreproblemer (sykdom i nyretubuli)
- beinfraktur

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ogsiveo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ogsiveo

Virkestoff er nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 50 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 150 mg nirogacestat (som nirogacestathydrobromid).

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, natriumstivelse glykolat og magnesiumstearat.

Filmdrasjering: makrogol polyvinylalkohol podet kopolymer (E 1209), talkum (E 553b), titandioksid (E 171), glyserolmonokaprylokaprat type 1/mono-/diglyserider (E 471), polyvinylalkohol – delvis hydrolysert (E 1203), paraoransje aluminiumslakk (E 110), jernoksid, gult (E 172)

Se avsnitt 2, «Ogsiveo inneholder laktose, natrium og paraoransje».

Hvordan Ogsiveo ser ut og innholdet i pakningen

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter

Ogsiveo 50 mg filmdrasjerte tabletter er runde og oransje, preget med «50» på den ene siden og er 8 mm i diameter. Tablettene leveres i en HDPE-boks med barnesikret lokk og induksjonsforsegling, som inneholder 120 eller 180 tabletter.

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter / Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter

Ogsiveo 100 mg filmdrasjerte tabletter er runde og lys oransje, preget med «100» på den ene siden og er 10 mm i diameter.

Ogsiveo 150 mg filmdrasjerte tabletter er ovale og guloransje, preget med «150» på den ene siden og er 8,5 x 17,5 mm i størrelse.

Tablettene leveres i esker med 56 filmdrasjerte tabletter i gjennomsiktige PVC/PVDC-blistere med 14 tabletter per blister.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>