

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter
Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter
Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 57,8 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller para-orange (E110).

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 115,7 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller para-orange (E110).

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 173,5 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, orangea filmdragerade tabletter, 8 mm i diameter, präglade med ”50” på ena sidan.

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter

Runda, ljusorangea filmdragerade tabletter, 10 mm i diameter, präglade med ”100” på ena sidan.

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter

Ovala, gulorangea filmdragerade tabletter, 8,5 mm breda, 17,5 mm långa, präglade med ”150” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ogsiveo som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med progressiva desmoidtumörer i behov av systemisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Ogsiveo ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad dos är 150 mg Ogsiveo två gånger dagligen; en dos på morgonen och en dos på kvällen. Dosen ska inte överskridas.

Behandlingstid

Behandling med Ogsiveo ska fortgå tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträder.

Glömd dos

Om patienten glömmer att ta en dos Ogsiveo ska inte en extra dos tas. Patienten ska ta nästa förskrivna dos.

Dosjusteringar vid biverkningar

Rekommenderade dosjusteringar för utvalda biverkningar anges i tabell 1.

För andra svåra biverkningar, eller vid livshotande biverkningar, ska Ogsiveo sättas ut tills biverkningen har gått tillbaka till grad ≤ 1 eller når baslinjen. Ogsiveo ska endast återinsättas med en dos på 100 mg två gånger dagligen och endast efter att noggrant ha övervägt dess potentiella nytta och sannolikheten för att biverkningen återkommer. Ogsiveo ska sättas ut permanent om en svår eller livshotande biverkning återkommer vid återinsättning av den lägre dosen.

Dosjusteringar ska göras om patienten får följande biverkningar (graderade enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events):

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar hos patienter som behandlas med Ogsiveo

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
Diarré	
Diarré av grad 3 som kvarstår i ≥ 3 dagar trots maximal läkemedelsbehandling	Ogsiveo ska sättas ut tills biverkningen har mildrats till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.
Hudreaktioner	
Follikulit av grad 3	Ogsiveo ska sättas ut tills biverkningen har mildrats till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.
Makulopapulösa utslag av grad 3	Ogsiveo ska sättas ut tills biverkningen har mildrats till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.
Hidroadenit av grad 3	Ogsiveo ska sättas ut tills biverkningen har mildrats till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.

Biverkning	Rekommenderad åtgärd
Avvikande elektrolyter	
Hypofosfatemi av grad 3 som kvarstår i ≥ 7 dagar trots maximal ersättningsterapi	Ogsiveo ska sättas ut tills biverkningen har mildrats till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.
Hypokalemi av grad 3 som kvarstår trots maximal ersättningsterapi	Ogsiveo ska sättas ut tills biverkningen har mildrats till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.
Avvikande leverfunktion	
Alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT) ≥ 3 till $5 \times$ övre normalgränsen (ULN)	Ogsiveo ska sättas ut tills ALAT, ASAT eller båda har sjunkit till $< 3 \times$ ULN eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen.
ALAT eller ASAT $> 5 \times$ ULN	Ogsiveo ska sättas ut permanent.
Andra biverkningar	
Anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion	Ogsiveo ska sättas ut permanent.

Särskilda populationer

Äldre population

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter i åldern 65 år eller äldre.

Det finns begränsade kliniska data från patienter i åldern 65 år eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Administrering rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion.

Administrering rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ogsiveo hos barn mellan 2 och 18 år har inte fastställts. Ogsiveo ska inte användas hos barn från födseln upp till under 2 års ålder på grund av potentiella säkerhetsproblem som gäller strukturell och funktionell tillväxt. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen dosrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Ogsiveo är för oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska inte delas, tuggas eller krossas, eftersom det för tillfället inte finns tillgänglig information som stödjer andra administreringssätt.

Patienterna ska undvika intag av grapefrukt och grapefruktjuice under behandlingen med Ogsiveo (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Diarré

Diarré rapporterades hos patienter som fick nirogacestat (se avsnitt 4.8). Patienter som får diarré under behandlingen med nirogacestat ska övervakas och behandlas med läkemedel mot diarré. För diarré av grad 3 som kvarstår i ≥ 3 dagar trots maximal läkemedelsbehandling ska nirogacestat sättas ut tills diarrén avtagit till grad ≤ 1 eller nått baslinjen, doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Hud och subkutan vävnad

Dermatologiska reaktioner, inklusive makulopapulösa utslag, follikulit och hidroadenit, rapporterades hos patienter som fick nirogacestat (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas för dermatologiska reaktioner under behandlingstiden och behandlas enligt klinisk indikation. För dermatologiska reaktioner av grad 3 ska nirogacestat sättas ut tills de har gått tillbaka till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Ovarietoxicitet

Ovarietoxicitet rapporterades hos kvinnliga fertila patienter som fick nirogacestat (se avsnitt 4.8). Ovarietoxicitet, som identifierades baserat på avvikande könshormonsnivåer eller perimenopausala symtom, rapporterades hos 75 % av de fertila kvinnorna som fick nirogacestat i DeFi-studien. Det rapporterades att ovarietoxiciteten gick tillbaka hos 79 % av de fertila kvinnorna under behandlingen. Uppföljningsinformation finns tillgänglig för alla utom två av de 27 patienterna; efter att behandlingen avbröts rapporterades det att ovarietoxiciteten gick tillbaka hos samtliga fertila kvinnor vars data fanns tillgängliga (se avsnitt 4.8). Effekterna av nirogacestat på människans fertilitet är okända. Baserat på fynd i djurstudier kan hondjurens fertilitet minska. Fertila kvinnor ska informeras om risken för ovarietoxicitet innan behandling med nirogacestat initieras. Patienterna ska övervakas för förändringar i menstruationscykelns regelbundenhet eller utveckling av symtom på östrogenbrist, inklusive värmevallningar, nattliga svettningar och vaginal torrhet.

Avvikande elektrolyter

Avvikande elektrolyter, inklusive hypofosfatemi och hypokalemi, rapporterades hos patienter som fick nirogacestat (se avsnitt 4.8). Fosfat- och kaliumnivåerna ska övervakas regelbundet och ersättning ges efter behov. För hypofosfatemi av grad 3 som kvarstår i ≥ 7 dagar trots maximal ersättningsterapi ska nirogacestat sättas ut tills det har gått tillbaka till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2). För hypokalemi av grad 3, trots maximal ersättningsterapi och oavsett duration, ska nirogacestat sättas ut tills det har gått tillbaka till grad ≤ 1 eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen (se avsnitt 4.2).

Avvikande leverfunktion

Förhöjda ALAT- och ASAT-värden rapporterades hos patienter som fick nirogacestat (se avsnitt 4.8). Leverfunktionsvärdena ska övervakas regelbundet. För ALAT- eller ASAT-värden på ≥ 3 till $5 \times \text{ULN}$ ska nirogacestat sättas ut tills ALAT, ASAT eller båda har sjunkit till $< 3 \times \text{ULN}$ eller nått baslinjen; doseringen ska sedan startas om med 100 mg två gånger dagligen. För ALAT- eller ASAT-värden på $> 5 \times \text{ULN}$ ska nirogacestat sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Icke-melanom hudcancer

Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) rapporterades hos patienter som fick nirogacestat (se avsnitt 4.8). Hudundersökningar ska utföras innan nirogacestat sätts in och rutinemässigt under nirogacestatbehandlingen. Fallen ska behandlas enligt klinisk praxis och patienterna får fortsätta med nirogacestatbehandlingen utan dosjustering.

Embryofetal toxicitet – preventivmedel för män och kvinnor

Nirogacestat kan orsaka skada på fostret när det administreras till en gravid kvinna (se avsnitt 4.6 och 5.3). Patienten ska informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor måste uppvisa ett negativt graviditetstest innan nirogacestatbehandlingen initieras. Graviditetstest ska övervägas under behandling med nirogacestat för fertila kvinnor med amenorré. Fertila kvinnor som får nirogacestat måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med nirogacestat och i 1 vecka efter den sista dosen nirogacestat (se avsnitt 4.6). Fertila kvinnor ska uppmanas att genast informera läkare vid känd eller misstänkt graviditet och de måste genast sluta ta nirogacestat om de blir gravida.

Manliga patienter vars partner är en fertil kvinna ska rådas att använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med nirogacestat och i 1 vecka efter den sista dosen nirogacestat. (se avsnitt 4.6).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos (se avsnitt 2 och 6.1). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller para-orange (E110) (se avsnitt 2 och 6.1), som kan orsaka allergiska reaktioner.

Varje filmdragerad tablett innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt” (se avsnitt 6.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Nirogacestat metaboliseras primärt av CYP3A4 och är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp).

Medel som kan höja serumkoncentrationerna av nirogacestat

Effekter av måttligt starka och starka CYP3A4-hämmare

I en klinisk studie höjdes C_{max} 2,5 gånger och AUC 8,2 gånger för nirogacestat vid samtidig administrering av itraconazol (en stark CYP3A4-hämmare och P-gp-hämmare). Samtidig administrering av måttligt starka CYP3A4-hämmare förväntas även resultera i kliniskt relevanta exponeringsökningar.

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare (t.ex. klaritromycin, oralt ketokonazol, itraconazol) och måttligt starka CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin och flukonazol) ska därför undvikas.

Alternativa samtidiga läkemedel utan eller med minimalt CYP3A4-hämmande effekt ska övervägas. Om det inte finns några behandlingsalternativ tillgängliga ska Ogsiveo genast sättas ut under den tidsperiod som den starka eller måttligt starka CYP3A4-hämmaren ges.

Patienterna ska undvika intag av grapefrukt och grapefruktjuice under behandlingen med Ogsiveo, eftersom de innehåller CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2).

Medel som kan sänka serumkoncentrationerna av nirogacestat

Effekter av starka och måttligt starka CYP3A4-inducerare

CYP3A4-inducerares effekter på nirogacestatexponering har inte utvärderats i en klinisk studie. Måttligt starka och starka inducerare förväntas resultera i kliniskt relevanta minskningar av

nirogacestatexponeringen, vilket kan leda till en minskad effekt. Samtidig behandling med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital och johannesört) och måttligt starka CYP3A-inducerare (t.ex. efavirenz och etravirin) ska därför undvikas. Hos patienter för vilka CYP3A4-inducerare är indicerade, ska alternativa medel med mindre potential för enzyminduktion väljas.

Effekter av syraneutraliserande medel

Nirogacestat har en pH-beroende löslighet med en markant minskad löslighet vid pH över 6,0. Effekterna av syraneutraliserande medel (dvs. H₂-receptorantagonister, protonpumpshämmare och antacida) på nirogacestatexponering har inte utvärderats i en klinisk studie, men samtidig administrering av dessa läkemedel kan minska biotillgängligheten för nirogacestat. Samtidig användning av Ogsiveo med protonpumpshämmare och H₂-blockerare rekommenderas inte. Om samtidig användning av syraneutraliserande medel emellertid inte kan undvikas, kan Ogsiveo förskjutas i förhållande till antacida genom att administrera Ogsiveo 2 timmar före eller 2 timmar efter användningen av antacida.

Effekter av nirogacestat på farmakokinetiken för andra läkemedel

CYP-substrat

I en läkemedelsinteraktionsstudie av friska frivilliga deltagare undersöktes effekterna av multipla doser nirogacestat i en dos på 95 mg en gång dagligen med avseende på midazolamexponering, ett känsligt CYP3A4-substrat, vilket resulterade i 1,3 gånger högre midazolam C_{max} och 1,6 gånger högre midazolam AUC. Effekten av den kliniska dosen nirogacestat (150 mg två gånger dagligen) på midazolamexponering har inte undersökts och kan skilja sig åt. Ogsiveo ska inte användas vid samtidig administrering av CYP3A4-substrat med snäva terapeutiska index (t.ex. cyklosporin, takrolimus, digitoxin, warfarin, karbamazepin).

Eftersom ingen studie har utförts vad gäller nirogacestats effekt på systemisk exponering för preventivmedelssteroider, är det okänt om nirogacestat minskar effekten av systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.6).

In vitro-studier visade att nirogacestat kan inducera CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2B6 och därmed finns en risk för att nirogacestat kan orsaka en minskad exponering för dessa enzyms substrat. När substraten för CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, och CYP2B6 administreras med Ogsiveo ska en utvärdering utföras med avseende på minskad effekt av substratet och en dosjustering av substratet kan krävas för att upprätthålla optimala plasmakoncentrationer.

Transportörsystem för läkemedlet

En läkemedelsinteraktionsstudie av engångsdoser demonstrerade att nirogacestat inte påverkade exponeringen av dabigatran, ett P-gp-substrat, vilket stödjer uppfattningen om att nirogacestat inte orsakar en kliniskt relevant P-gp-hämning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor och män vars partner är en fertil kvinna ska rådats att undvika graviditet medan de tar Ogsiveo (se avsnitt 4.4).

Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen Ogsiveo (se avsnitt 4.4). Det är okänt om nirogacestat minskar effekten av systemiskt verkande hormonbaserade preventivmedel. Patienterna ska rådats att använda minst en mycket effektiv preventivmetod (exempelvis en spiral) eller två kompletterande typer av preventivmedel inklusive en barriärmetod under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den

sista dosen Ogsiveo. Fertila kvinnor ska uppmanas att genast informera läkare vid känd eller misstänkt graviditet och de måste genast sluta ta Ogsiveo om de blir gravida. Fertila kvinnor ska inte donera ägg (oocyter) under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen Ogsiveo.

Manliga patienter vars partner är en fertil kvinna måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen Ogsiveo (se avsnitt 4.4). Manliga patienter ska inte donera spermier under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen Ogsiveo.

Graviditet

Baserat på fynd i djurstudier samt dess verkningsmekanism kan Ogsiveo kanske orsaka skada på fostret när det administreras till en gravid kvinna. Ogsiveo är kontraindicerat hos gravida kvinnor (se avsnitt 4.3 och 5.3). Fertila kvinnor måste uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen med Ogsiveo initieras. Graviditetstest ska övervägas under behandlingen med Ogsiveo för fertila kvinnor med amenorré. Patienten ska informeras om den potentiella risken för fostret. Om en patient blir gravid under behandlingen med Ogsiveo måste behandlingen sättas ut. I DeFi-studien rapporterades en spontan abort hos en kvinna som blev gravid medan hon fick nirogacestat.

Amning

Det finns inga data vad gäller förekomst av nirogacestat eller dess metaboliter i vare sig bröstmjölks eller mjölk från djur och heller inga data om dess effekter på ammade barn eller mjölkproduktion. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet får kvinnor inte amma under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen Ogsiveo (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts hos människa. Effekten av Ogsiveo på fertiliteten hos människa är okänd. Baserat på fynd i djurstudier kan kvinnors och mäns fertilitet minska (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ogsiveo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men eftersom utmattnings och yrsel kan förekomma hos patienter som tar nirogacestat (se avsnitt 4.8), ska försiktighet iaktas för patienter som upplever dessa biverkningar medan de kör eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är: diarré (85 %), utslag (65 %), ovarietoxicitet hos fertila kvinnor (60 %), illamående (59 %), utmattnings (50 %), hypofosfatemi (50 %), huvudvärk (40 %) och stomatit (40 %).

Den vanligaste rapporterade allvarliga biverkningen var ovarietoxicitet (prematurt klimakterium, 3 %). De vanligaste svåra biverkningarna var diarré (16 %) och hypofosfatemi (13 %).

Permanent utsättning av nirogacestat på grund av en biverkan gjordes hos 19 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning var diarré (5 %), ovarietoxicitet (5 %) och förhöjt ALAT (3 %).

Förekomsten av dosavbrott av nirogacestat på grund av biverkningar var 59 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosavbrott var diarré (11 %), makulopapulösa utslag (10 %), hypofosfatemi (6 %) och illamående (5 %).

Förekomsten av dosminskning av nirogacestat på grund av biverkningar var 44 %. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosminskning var diarré (9 %), makulopapulösa utslag (6 %), stomatit (3 %) och hypofosfatem (3 %).

Biverkningslista i tabellform

Såvida inte annat anges baseras frekvenserna för biverkningarna på frekvenserna för alla negativa händelser, oavsett orsak, som identifierats hos 88 patienter som exponerats för nirogacestat 150 mg två gånger dagligen med en medianduration på 21,5 månader i kliniska studier.

Biverkningarna listas efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Rapporterade biverkningar

Organsystem	Biverkning	Alla grader	Graderna 3–4
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga	Vanliga
	Stomatit ^a	Mycket vanliga	Vanliga
	Muntorrhet	Mycket vanliga	--
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ^b	Mycket vanliga	Vanliga
	Alopeci	Mycket vanliga	--
	Follikulit	Mycket vanliga	Vanliga
	Hidroadenit	Vanliga	Vanliga
	Torr hud	Mycket vanliga	--
	Klåda	Mycket vanliga	--
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	Basalcellscancer	Vanliga	--
	Skivepitelcancer ^c	Vanliga	--
Metabolism och nutrition	Hypofosfatem	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Hypokalemi	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	--
	Yrsel	Mycket vanliga	--
Undersökningar och provtagningar	Proteinuri	Mycket vanliga	--
	Glykosuri	Mycket vanliga	--
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mycket vanliga	--
Njurar och urinvägar	Renal tubulär sjukdom	Vanliga	--
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Benfraktur ^d	Vanliga	--
Lever och gallvägar	Förhöjt ALAT	Mycket vanliga	Vanliga
	Förhöjt ASAT	Mycket vanliga	Vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ovarietoxicitet ^e	Mycket vanliga	--
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Mycket vanliga	--
	Övre luftvägsinfektion ^f	Mycket vanliga	--
	Dyspné	Mycket vanliga	--
	Näsblödning	Mycket vanliga	--
	Utmattning	Mycket vanliga	Vanliga

Organsystem	Biverkning	Alla grader	Graderna 3–4
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom	Mycket vanliga	--

^a Stomatit inkluderar stomatit, sår i munnen, oral smärta och orofaryngeal smärta.

^b Utslag inkluderar makulopapulösa utslag, acneiform dermatit, utslag, erytematösa utslag, kliande utslag och papulösa utslag.

^c Skivepitelcancer inkluderar skivepitelcancer i huden och skivepitelcancer.

^d Benfraktur inkluderar fraktur, fotfraktur, handfraktur, radiusfraktur, höftfraktur och revbensfraktur.

^e Ovariotoxicitet inkluderar ovariell insufficiens, prematurt klimakterium, amenorré, oligomenorré, oregelbunden menstruation, dysmenorré, kraftiga menstruationsblödningar, vulvovaginal torrhet, värmevallning, lågt AMH (anti-Müllerskt hormon) och förhöjt FSH (follikelstimulerande hormon).

^f Övre luftvägsinfektion inkluderar övre luftvägsinfektion, viral övre luftvägsinfektion, akut sinuit och sinuit.

-- Betyder att inga fall rapporterats.

Beskrivning av ett urval biverkningar

De data som beskrivs nedan återger resultaten från den randomiserade, dubbelblinda, fas 3 DeFi-studien av patienter med desmoidtumörer som behandlades med 150 mg nirogacestat två gånger dagligen (N=69) eller placebo (N=72) två gånger dagligen.

Diarré

Under den dubbelblinda fasen av DeFi-studien rapporterades diarré hos 84 % av patienterna som fick nirogacestat jämfört med 35 % av patienterna som fick placebo. Händelser av grad 3 inträffade hos 16 % respektive 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Diarré av grad ≤ 2 avtog hos 74 % av patienterna som fortsatte med nirogacestatbehandlingen. Mediantiden till debut av diarré hos patienterna som fick nirogacestat var 9 dagar (intervall på 2 till 234 dagar). Diarré ledde till en dosminskning hos 10 % av patienterna och utsättning av behandlingen hos 7 % av de som fick nirogacestat.

Hud och subkutan vävnad

I den dubbelblinda fasen av DeFi-studien rapporterades dermatologiska reaktioner med en högre incidens hos patienter som fick nirogacestat än de som fick placebo; här inkluderades makulopapulösa utslag (32 % jämfört med 6 %), hidroadenit (9 % jämfört med 0) och follikulit (13 % jämfört med 0) (se avsnitt 4.4). Mediantiden till uppkomsten av utslag var 22 dagar (intervall på 2 till 603 dagar). Hudsjukdomar och subkutana sjukdomar ledde till dosminskning hos 9 % av patienterna som fick nirogacestat, inklusive makulopapulösa utslag hos 4 % och hidroadenit hos 3 %. Makulopapulösa utslag ledde till utsättning av behandlingen hos 1 %.

Ovariotoxicitet

Under den dubbelblinda fasen av DeFi-studien rapporterades ovariotoxicitet hos 75 % av de fertila kvinnorna som fick nirogacestat (definierat som ovariell insufficiens, prematurt klimakterium, amenorré, oligomenorré och klimakterium) jämfört med inga av patienterna som fick placebo. Det fanns tre fall av allvarliga biverkningar med ovariotoxicitet, alla med prematurt klimakterium, vilket svarade för 11 % av alla deltagarna som rapporterade ovariotoxicitet. Mediantiden till debut av ovariotoxicitet var 8,9 veckor (intervall på 1 dag till 54 veckor) och den totala mediantiden var 18,9 veckor (intervall på 11 dagar till 215 veckor). Det rapporterades att ovariotoxiciteten gick tillbaka hos 79 % av de fertila kvinnorna under behandlingen. Uppföljningsinformation finns tillgänglig för alla utom två av de 27 patienterna; efter att behandlingen avbröts rapporterades det att ovariotoxiciteten gick tillbaka hos samtliga fertila kvinnor vars data fanns tillgängliga. Mediantiden till att den gick tillbaka efter utsättning av nirogacestat var 10,9 veckor (intervall på 4 till 18 veckor). Effekterna av nirogacestat på fertilitet är okända (se avsnitt 4.4). Ett exponerings-responsförhållande identifierades mellan nirogacestat och serumnivåerna av follikelstimulerande hormon (FSH) där FSH ökar linjärt med ökande serumkoncentrationer av nirogacestat.

Avvikande elektrolyter

Avvikande elektrolyter rapporterades hos patienter som fick nirogacestat under den dubbelblinda fasen av DeFi-studien, inklusive hypofosfatemi (43 %) och hypokalemi (12 %) jämfört med 7 % respektive 1 % hos patienterna som fick placebo. Mediantiden till debut av hypofosfatemi och hypokalemi var 15 dagar (intervall på 1 till 833 dagar) respektive 15 dagar (intervall på 1 till 57 dagar). Händelser av grad 3 med hypofosfatemi och hypokalemi inträffade hos 3 % av patienterna som fick nirogacestat jämfört med inga av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). Hypofosfatemi och hypokalemi ledde till en dosminskning hos 4 % respektive 1 % av patienterna som fick nirogacestat. Hypofosfatemi ledde till utsättning av dosen hos 1 % av patienterna som fick nirogacestat.

Avvikande leverfunktion

Förhöjda ALAT- och ASAT-värden rapporterades hos 19 % respektive 17 % av patienterna som fick nirogacestat under den dubbelblinda fasen av DeFi-studien jämfört med 8 % respektive 11 % av patienterna som fick placebo. Mediantiden till debut av förhöjda ALAT- och ASAT-värden var 22 dagar (ALAT-intervall på 8 till 924 dagar; ASAT-intervall på 1 till 1 023 dagar). Förhöjda ALAT- och ASAT-värden av grad 3 ($> 5 \times \text{ULN}$) förekom hos 3 % av patienterna som behandlades med nirogacestat jämfört med 1 % i placebo-armen (se avsnitt 4.4). Både förhöjda ALAT-värden och förhöjda ASAT-värden ledde till dosminskning hos 1 % av patienterna som fick nirogacestat. Förhöjda ALAT- och ASAT-värden ledde till utsättning av dosen hos 4 % respektive 3 % av patienterna som fick nirogacestat.

Icke-melanom hudcancer

Icke-melanom hudcancer rapporterades med en högre incidens hos patienter som fick nirogacestat än hos de som fick placebo i den dubbelblinda fasen av DeFi-studien; här inkluderades skivepitelcancer (3 % jämfört med 0) och basalcellscancer (1 % jämfört med 0), med en patient som rapporterade båda typerna av icke-melanom hudcancer (se avsnitt 4.4). Ytterligare två fall av icke-melanom hudcancer rapporterades utanför den dubbelblinda fasen av DeFi-studien.

Effekt på proximala njurtubuli

Glykosuri och proteinuri rapporterades hos 52 % respektive 46 % av patienterna som fick nirogacestat under den dubbelblinda fasen av DeFi-studien jämfört med 1 % respektive 39 % av patienterna som fick placebo. Mediantiden till debut av glykosuri och proteinuri var 85 dagar (intervall på 55 till 600 dagar) respektive 72 dagar (intervall på 38 till 937 dagar). En patient i DeFi-studien rapporterade renal tubulär sjukdom med ökad urinutsöndring av urinsyra, glukos och fosfat, men ingen hyperutsöndring av proteiner med låg molekylvikt (beta-2-mikroglobulin) eller en förändrad njurfunktion. Händelsen behandlades genom att minska dosen.

Benfraktur

Under den dubbelblinda fasen av DeFi-studien rapporterades benfrakturer hos 6 % av patienterna som fick nirogacestat jämfört med inga av patienterna som fick placebo. Alla rapporterna om benfraktur var icke-allvarliga och av grad 1 eller 2. Mediantiden till debut av händelser med benfrakturer hos patienter som fick nirogacestat var 125 dagar (intervall på 1 till 739 dagar). Händelserna med benfraktur ledde inte till någon dosminskning eller utsättning av behandlingen hos någon patient som fick nirogacestat.

Pediatrik population

Epifysstörning, manifesterad som utvidgning av epifysens tillväxtplatta, rapporterades hos 4 av 26 (15 %) av de pediatrika patienterna med öppna tillväxtplattor som behandlades med nirogacestat utanför DeFi-studien. Händelserna inkluderade epifysiolys, höftfraktur, epifysstörning och osteonekros. Alla de 4 pediatrika patienterna var i åldrarna 11 till 12 år. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Tecken och symtom

Symtomen på överdosering av Ogsiveo förväntas vara en förstärkning av dess farmakologiska effekter och kan inkludera diarré, illamående, kräkningar, hypofosfatemi, förhöjda transaminasnivåer och näsblödning.

Behandling av överdosering

På grund av den höga graden proteinbindning förväntas inte Ogsiveo vara dialyserbart hos patienter med normala proteinnivåer i serum. I händelse av överdosering ska behandlingen med Ogsiveo avbrytas och allmänna understödjande åtgärder ska vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX81

Verkningsmekanism

Nirogacestat är en reversibel och icke-kompetitiv hämmare av gamma-sekretas, som blockerar proteolytisk aktivering av Notch-receptorn.

Kardiell elektrofysiologi

Effekterna av nirogacestatkoncentrationen på förlängningen av QTc-intervallet predicerades med hjälp av en modellbaserad analys. De 90 %-iga konfidensintervallen för den predicerade genomsnittliga förändringen i QTcF låg under 10 msec för den förväntade C_{max} vid supratherapeutiska doser. Därför är inte en kliniskt signifikant förlängning av QTcF-intervallet associerad med terapeutiska doser av Ogsiveo.

Klinisk effekt och säkerhet

DeFi-studien var en internationell, multicenter, randomiserad (1:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie av vuxna patienter med progressiva desmoidtumörer. Patienter med histologiskt bekräftade desmoidtumörer som hade progredierat med ≥ 20 % enligt mätning med RECIST v1.1 inom 12 månaders screening och vars fortsatt progressiva sjukdom inte resulterade i en omedelbar signifikant risk för patienten uppfyllde lämplighetskriterierna. Randomiseringen stratifierades enligt måltumörens/-tumörernas lokalisering (intraabdominell eller extraabdominell). De patienter som hade flera måltumörer lokaliserade både intra- och extraabdominellt klassificerades som intraabdominella. Patienterna fick 150 mg nirogacestat eller placebo oralt två gånger dagligen i 28-dagarscykler tills sjukdomsprogression, dödsfall eller oacceptabel toxicitet uppträdde. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS). Progressionen fastställdes radiografiskt med hjälp av RECIST v1.1 i en blindad, oberoende, central granskning av avbildningarna; eller enligt klinisk bedömning av prövaren som sedan kvalificerades via blindad, oberoende, central granskning; eller på grund av dödsfall avsett orsak. Ytterligare effektmått inkluderade andelen objektiv respons (objective response rate, ORR), förändringen av smärta från baslinjen i cykel 10, förändringen av de desmoidtumörspecifika symtomens allvarlighetsgrad från baslinjen i cykel 10, förändringen av rollfunktion och fysisk funktion från baslinjen i cykel 10 och förändringen av allmän livskvalitet från baslinjen i cykel 10. Smärtan mättes med ett 7 dagars genomsnitt för punkt nr 3 (dvs. värsta smärta) från frågeformuläret BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form). De desmoidtumörspecifika symtomens allvarlighetsgrad och fysisk funktion mättes med hjälp av skalan GODDESS (GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale).

Totalt 142 patienter randomiserades: 70 till nirogacestat och 72 till placebo. Totalt var medianåldern 34 år (intervall: 18 till 76); 4 % var 65 år eller äldre; 65 % var kvinnor; 83 % var vita, 6 % svarta, 3 % asiatiska och 8 % av annat ursprung; 73 % hade en prestationsförmåga enligt ECOG performance status (ECOG PS) på 0; 27 % hade en ECOG PS på 1, och < 1 % hade en ECOG PS på 2. Tjugotre procent av patienterna hade intraabdominell sjukdom eller både intra- och extraabdominell sjukdom och 77 % hade endast extraabdominell sjukdom. Fyrtioen procent av patienterna hade multifokal sjukdom och 59 % hade unifokal sjukdom. Av de 105 patienterna med känd somatisk tumörmutationsstatus hade 81 % en *CTNNB1*-mutation och 21 % hade en *APC*-mutation. Sjuttio procent av patienterna hade en familjehistorik med familjär adenomatös polypos (FAP). Tjugotre procent av patienterna hade inte fått någon tidigare behandling och 44 % hade tidigare genomgått ≥ 3 linjer av behandling. Tidigare behandling inkluderade systemisk behandling (61 %), kirurgi (53 %) och strålbehandling (23 %). Trettiosex procent av patienterna hade tidigare genomgått cellgiftsbehandling och 33 % hade tidigare behandlats med en tyrosinkinashämmare. Femtio procent hade en poäng som låg på ≥ 2 från baslinjen för BPI-SF punkt 3 (värsta smärta).

Effektresultaten från ITT-populationen, som inkluderade alla randomiserade patienter, presenteras nedan. Förbättringarna av PFD och ORR var fördelaktigare för nirogacestat oavsett baslinjeegenskaperna, inklusive tumörlokalisering och typ av tidigare behandlingar.

Tabell 3: Effektresultaten hos patienter med progressiva desmoidtumörer enligt RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Progressionsfri överlevnad		
Antal (%) patienter med händelse	12 (17)	37 (51)
Radiografisk progression ^a	11 (16)	30 (42)
Klinisk progression ^a	1 (1)	6 (8)
Dödsfall	0	1 (1)
Median (månader) (95 % KI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4, NR)
Riskkvot (95 % KI)	0,29 (0,15; 0,55)	
p-värde ^c	$< 0,001$	

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Andel objektiv respons (ORR)^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95 % KI ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
KR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-värde ^e	< 0,001	

Förkortningar: KI: konfidensintervall; KR: komplett respons; ORR: andel objektiv respons (Objective Response Rate); PR: partiell respons; NR: Ej uppnådd (Not Reached)

^a Bedömd av blindad, oberoende, central granskning.

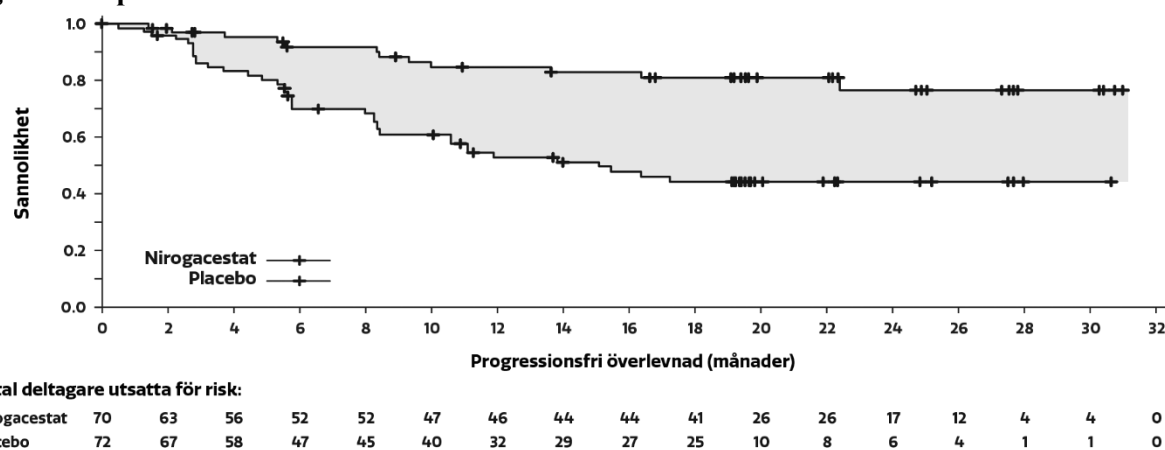
^b Beräknat enligt Kaplan-Meier.

^c p-värde baserat på ett ensidigt stratifierat log-ranktest.

^d Erhölls med exakt metod baserat på binomialfördelning.

^e p-värde baserat på ett tvåsidigt Cochran-Mantel-Haenszel-test.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för PFS



Obs: Medianen och de 95 %-iga konfidensintervallen beräknades enligt Kaplan-Meier. På grund av det låga antalet händelser i nirogacestat-armen gick det inte att göra en Kaplan-Meier-beräkning av mediantiden till progression.

Patientrapporterade utfall

PFS-resultaten understöddes av förändringen från baslinjen för den patientrapporterade värsta smärtan som var fördelaktigare för nirogacestat-armen i cykel 10 (-1,6 jämfört med -0,2; skillnad i minsta kvadratmedelvärde: -1,3; 95 % konfidensintervall: -2,1 till -0,6; $p < 0,001$).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ogsiveo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vad gäller behandling av mjukdelssarkom. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maxkoncentrationerna av nirogacestat nås ungefär 1,5 timme efter oral administrering. Den absoluta biotillgängligheten för nirogacestat efter oral administrering är ungefär 19,2 % (intervall: 16,2–24,3 %).

Distribution

Blod-till-plasma-förhållandet för nirogacestat uppskattas vara ungefär 0,5 hos människa. Proteinbindningen i serum är ungefär 99,6 % *in vitro*. Nirogacestat binds i stor utsträckning till både humant serumalbumin och orosomukoid, men har större affinitet till orosomukoid. Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattades den skenbara orala distributionsvolymen av nirogacestat vara 1430 l hos desmoidtumörpatienter.

Metabolism

Nirogacestat metaboliseras i hög grad, huvudsakligen av CYP3A4. Kunskapen om större eller aktiva metaboliter *in vivo* är ofullständig eftersom möjligheten att detektera icke-radiomärkta metaboliter är begränsad. Många mindre metaboliter har detekterats i cirkulation och utsöndringar.

Eliminering

Efter en oral engångsdos radiomärkt nirogacestat hos friska försökspersoner återfinns ungefär 65 % av dosen inom 13 dagar efter administreringen; 38 % elimineras via avföringen, 17 % elimineras via urinen och 10 % av märkningen återfinns i utandningsluften. Oförändrat nirogacestat i urinen svarar för mindre än 0,01 % och i avföringen mindre än 0,5 % av den administrerade dosen.

I den populationsfarmakokinetiska analysen av desmoidtumörpopulationen uppskattas att den skenbara terminala halveringstiden är ungefär 23 timmar. Skenbar oral systemisk clearance är ungefär 45 l/tim.

Linjäritet/icke-linjäritet

Nirogacestatexponeringen ökar med eskalerande engångsdoser och upprepade doser, med proportionella ökningar över dosintervallet 50–150 mg.

Steady-state-förhållanden uppnås efter ungefär 7 dagar av upprepad administrering. I den populationsfarmakokinetiska analysen uppskattas att ackumuleringskvoten är ungefär 1,5 hos desmoidtumörpatienterna.

Särskilda populationer

Effekter av nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för nirogacestat utvärderades hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (HI) baserat på Child-Pugh-klassificering. Den totala nirogacestatexponeringen (AUC) påverkades inte av måttligt nedsatt leverfunktion, men maxexponeringen ($C_{\max}$) minskades med 28 % med en högre distributionsvolym och längre halveringstid.

Effekter av nedsatt njurfunktion

Effekterna av nedsatt njurfunktion på nirogacestats farmakokinetik har inte utvärderats i en klinisk studie särskilt avsedd för detta. I en PopPK-modell observerades inget kliniskt relevant förhållande mellan njurfunktionstesterna och nirogacestats farmakokinetik. Två av de 335 försökspersonerna som ingick i PopPK-analysen hade lindrigt respektive måttligt nedsatt njurfunktion. Inga försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion inkluderades i PopPK-analysen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier avseende allmäntoxicitet hos råtta och hund associerades de flesta toxiciteterna med gamma-sekretas-hämning. Effekterna inkluderade ovarieatrofi, förändringar i östruscykeln, minskat cellantal i tarmassocierad lymfvävnad, samt minskat cellantal i mesenteriska lymfnoder. I råttstudien observerades förtjockade tillväxtplattor. För alla de utvärderade dosnivåerna i råttstudien demonstrerades dessutom kronisk progressiv nefropati, pulmonell fosfolipidos och spottkörteln nekros i ett dosberoende mönster. I hundstudien förekom behandlingsrelaterade effekter i tarm, mjälte, gallblåsa, lever, njure, testikel och ovarie. Fynd i tarm och lever var associerade med generaliserad inflammation och associerade kliniskt patologiska förändringar hos de flesta av hundarna. En NOAEL-nivå identifierades inte i de 3 månader långa orala toxicitetsstudierna av råtta och hund. Den lägsta dosen i råttstudien var 5 mg/kg/dag (human ekvivalent dos på 50 mg/dag) och hos hund var den lägsta dosen 2 mg/kg/dag (human ekvivalent dos på 70 mg/dag). Även de systemiska exponeringarna låg under de humana systematiska exponeringarna (AUC) vid administrering av 150 mg nirogacestat två gånger dagligen.

Karcinogenicitet

Notch-signalering verkar ha både en onkogen funktion och en tumörsuppressorfunktion. Nirogacestats karcinogena funktion utvärderades i en 6 månader lång studie av transgena rasH2-möss. Vid doser på upp till 100 mg/kg/dag observerades en ökad incidens av hemangiosarkom. Vid 100 mg/kg/dag låg de systemiska exponeringarna (AUC) under (0,2 gånger) de hos människa vid administrering av 150 mg nirogacestat två gånger dagligen. Den karcinogena potentialen hos råtta har inte utvärderats.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Nirogacestat minskade fertilitetsindex hos både han- och honrattor, vilket korrelerade med ovarieatrofi, minskad testikelvikt och minskad spermiemotilitet samt effekter på spermiemorfologin. Dessutom observerades tidig embryoförlust i fertilitetsstudierna. I en studie av embryofetal utveckling inducerade nirogacestat en signifikant och dosrelaterad embryoförlust, tidig resorption och minskad fetal vikt för överlevande embryon. Dessa effekter uppkom vid 20 mg/kg/dag och resulterade i systematiska exponeringar som låg under (ungefär 0,45 gånger) de humana exponeringarna efter administrering av 150 mg nirogacestat två gånger dagligen (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tabletthölje

Polyvinylalkohol-polyetylglykol-yp-sampolymer (E1209)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Mono- och diglycerider av fettsyror (E471)
Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)
Para-orange (E110)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter

HDPE-burk barnsäker förslutning och induktionsförsegling innehållande 120 eller 180 tabletter.

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter

Genomskinliga PVC/PVDC-blisterförpackningar med aluminiumlock innehållande 14 tabletter. En förpackning innehåller 56 tabletter i 4 blisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 augusti 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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 läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Ogsiveo (nirogacestat) släpps på marknaden i varje medlemsstat måste utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av

programmet, godkännas av innehavaren av godkännandet för försäljning i samråd med den nationella behöriga myndigheten.

Utbildningsprogrammet syftar till att minimera exponeringen för Ogsiveo (nirogacestat) in utero och den efterföljande potentiella risken för embryofetal toxicitet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller patienter som förväntas använda Ogsiveo (nirogacestat) har tillgång till/föres med följande utbildningsmaterial i varje medlemsstat där Ogsiveo (nirogacestat) marknadsförs:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Patientkort

Utbildningsmaterial för läkare:

- Produktresumé
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal:

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudpunkter:

- Nirogacestat kan orsaka embryofetal skada, inklusive förlust av fostret, när det administreras till en gravid kvinna.
- Nirogacestat är kontraindicerat hos gravida kvinnor och hos fertila kvinnor som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.
- Ett graviditetstest måste utföras och vara negativt innan nirogacestatbehandlingen påbörjas.
- Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda en mycket effektiv preventivmetod under nirogacestatbehandlingen och i 1 vecka efter den sista dosen nirogacestat.
- Nirogacestat kan minska effekten av hormonbaserade preventivmedel.
- Patienterna ska rådas att använda minst en mycket effektiv preventivmetod (exempelvis en spiral) eller två kompletterande typer av preventivmedel inklusive en barriärmetod.
- Fertila kvinnliga patienter ska informeras om den potentiella risken för embryofetal skada och användning av lämplig preventivmetod innan behandlingen med nirogacestat påbörjas.
- Graviditetstest ska övervägas under behandling med nirogacestat för fertila kvinnor med amenorré.
- Manliga patienter vars partner är en fertil kvinna ska rådas att använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med nirogacestat och i 1 vecka efter den sista dosen nirogacestat.
- Patienterna ska uppmanas att genast tala om för läkare om de misstänker att de är gravida.
- Patienterna ska få patientkortet.

Patientkort:

Patientkortet ska innehålla följande huvudpunkter:

- Nirogacestat kan orsaka embryofetal skada, inklusive förlust av fostret, när det används under graviditet.

- Fertila kvinnliga patienter och manliga patienter vars partner är en fertil kvinna måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med nirogacestat och i 1 vecka efter den sista dosen.
 - Om du är en kvinna som kan bli gravid eller en man vars partner kan bli gravid måste du använda minst en mycket effektiv preventivmetod (exempelvis en spiral) eller två kompletterande typer av preventivmedel inklusive en barriärmetod.
 - Om du misstänker att du är gravid under behandling med nirogacestat ska du genast kontakta behandlande onkolog. Om du är gravid får du inte ta nirogacestat.
- **Skyldighet att vidta åtgärd efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärd:

Beskrivning	Förfallodatum
Det krävs att den sökande utvecklar effektiva åtgärder (dvs. en optimerad formulering, tillverkningsprocess och/eller kontrollstrategi) för att säkerställa att orenheterna ASYM-136911 och ASYM-136912 sammanlagt inte överskrider gränsvärdet för ett genomsnittligt intag på 1,5 µg/dag under hållbarhetstiden och skicka in en lämplig variation för att implementera förändringen/förändringarna och begränsa det specificerade gränsvärdet för frisättning av det färdiga läkemedlet under hållbarhetstiden till högst 1,5 µg/dag.	Q3 2027
En resultatrapport ska lämnas in.	Q3 2026

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter
nirogacestat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
120 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Svälj hela. Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ogsiveo 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ogsiveo 50 mg tabletter
nirogacestat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och E110, se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

tablett
120 tabletter
180 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas. Svälj hela.
Får inte delas, tuggas eller krossas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SpringWorks Therapeutics

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter
nirogacestat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Svälj hela. Får inte delas, tuggas eller krossas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1932/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ogsiveo 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter
nirogacestat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter
nirogacestat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och para-orange (E110). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Svälj hela. Får inte delas, tuggas eller krossas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1932/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ogsiveo 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter
nirogacestat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter
Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter
Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter
nirogacestat

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ogsiveo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ogsiveo
3. Hur du tar Ogsiveo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ogsiveo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ogsiveo är och vad det används för

Ogsiveo är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen nirogacestat som hämmar ett protein som kallas gamma-sekretas. Gamma-sekretashämmare motverkar cancer genom att stoppa aktiviteten hos vissa proteiner som medverkar till cancercellers tillväxt.

Ogsiveo används hos vuxna för att behandla progressiva desmoidtumörer (mjukdelstumörer som bildas i kroppens fibrösa vävnader (bindvävnader), vanligtvis i armar, ben eller buk, och som inte sprider sig till andra ställen). Det används hos vuxna som behöver behandling med ett läkemedel som sväljs eller injiceras (systemisk behandling).

2. Vad du behöver veta innan du tar Ogsiveo

Ta inte Ogsiveo:

- om du är allergisk mot nirogacestat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är gravid (se avsnitt Graviditet nedan),
- om du kan bli gravid och inte använder ett mycket effektivt preventivmedel (se avsnitt Preventivmedel hos män och kvinnor nedan),
- om du ammar (se avsnitt Amning nedan).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska om du upplever något att följande medan du tar Ogsiveo (se även avsnitt 4: Eventuella biverkningar).

- **Om du får kraftig diarré eller diarré som pågår i över två dagar** som inte blir bättre trots behandling ska du sluta ta läkemedlet och genast söka läkarhjälp. Läkaren kommer att pausa behandlingen med Ogsiveo tills dina symtom förbättras, ge dig andra läkemedel, sänka dosen eller tala om för dig att du ska dricka mer.
- **Om du får ett utslag** ska du snarast tala med läkare eller sjuksköterska. Läkaren kan ge dig ett läkemedel mot detta eller pausa behandlingen med Ogsiveo eller minska dosen.
- **Problem med äggstockarna.** Du kan få symtom som värmevallningar, nattliga svettningar, vaginal torrhet och förändringar i menstruationscykeln, inklusive oregelbunden mens eller utebliven mens. Dessa biverkningar försvinner hos de flesta kvinnor under behandlingstiden och hos alla kvinnor som slutat ta Ogsiveo.

Undersökningar:

- Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera dina elektrolyter (salter) och din leverfunktion under behandlingen.
- **Hudcancer.** Vissa typer av hudcancer, så kallad basalcells cancer och skivepitel cancer, har rapporterats hos patienter som tar Ogsiveo. Läkaren ska undersöka din hud regelbundet under behandlingen med Ogsiveo. Tala om för läkare eller sjuksköterska om du får nya eller föränderliga sår i huden, exempelvis små, vita eller hudfärgade knölar, en fjällande röd fläck, ett öppet sår eller en vårta som bildar en skorpa eller lätt blöder.

Barn och ungdomar

Ogsiveo ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna population. Ogsiveo kan försämra bentillväxten hos växande barn.

Andra läkemedel och Ogsiveo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive (traditionella) växtbaserade läkemedel eller naturläkemedel, medan du tar Ogsiveo.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- Klaritromycin, erytromycin – används för att behandla bakterieinfektioner
- Itrakonazol, ketokonazol, flukonazol – används för att behandla allvarliga svampinfektioner
- Cyklosporin, takrolimus – används för att förhindra transplantatavstötning
- Fostamatinib – används för att behandla lågt antal blodplättar
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz och etravirin – används för att behandla HIV-infektioner/AIDS
- Diltiazem – används för att behandla högt blodtryck och bröstsmärtor
- Hormonbaserade preventivmedel (se avsnitt Preventivmedel hos män och kvinnor nedan)
- Rifampicin – används för att behandla tuberkulos (TBC)
- Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – används för att behandla epilepsi
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel eller naturläkemedel som används mot lätt nedstämdhet
- Midazolam används för narkos, sedering eller som ångestdämpande medel
- Digitoxin, dofetilid – används för att behandla hjärtsjukdomar och för att korrigera oregelbundna hjärtslag
- Warfarin – används som blodförtunnande medel

- Antacida (kortverkande läkemedel som innehåller mineraler som kalcium, magnesium, aluminium eller bikarbonat som neutraliserar syran i magsäcken). Dessa läkemedel kan påverka upptaget av Ogsiveo och göra att det fungerar sämre. Ta Ogsiveo 2 timmar före eller 2 timmar efter att du har tagit antacida.
- H2-blockerare (såsom famotidin och cimetidin) och protonpumpshämmare (såsom omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol och rabeprazol) – används för att minska mängden syra i magsäcken. Dessa läkemedel kan påverka upptaget av Ogsiveo och göra att det fungerar sämre och därför ska du inte ta dem under behandlingen med Ogsiveo.

Ogsiveo med mat och dryck

Undvik att äta grapefrukt och dricka grapefruktjuice under behandlingen med Ogsiveo eftersom detta kan öka risken för att du får biverkningar eller öka biverkningarnas allvarlighetsgrad.

Graviditet

Ta inte Ogsiveo om du är gravid. Om du kan bli gravid kommer läkaren att kontrollera om du är gravid innan du påbörjar behandlingen med Ogsiveo. Du kommer även att behöva utföra graviditetstest under behandlingen om du slutar få mens eller vid onormala menstruationsblödningar. Om du misstänker att du är gravid ska du genast tala om detta för läkare eller sjuksköterska. Om du är gravid måste du sluta ta Ogsiveo. Ogsiveo kan orsaka skada på det ofödda barnet om det tas under graviditet.

Preventivmedel hos män och kvinnor

Om du är en kvinna som kan bli gravid eller en man vars partner kan bli gravid måste du använda minst en mycket effektiv preventivmetod (exempelvis en spiral) eller två kompletterande typer av preventivmedel inklusive en barriärmetod (exempelvis kondomer i kombination med spermiedödande medel) under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen. Tala med läkare om vilket preventivmedel som kan passa dig.

Amning

Det är okänt om Ogsiveo utsöndras i bröstmjölk. Amma inte under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen.

Fertilitet

Baserat på fynd i djurstudier kan Ogsiveo eventuellt minska kvinnors och mäns fertilitet. Det finns inga data vad gäller fertiliteten hos människa.

Kvinnor som kan bli gravida ska inte donera ägg (oocyter) under behandlingen och i 1 vecka efter den sista dosen Ogsiveo.

Män ska inte donera spermier under behandlingen med Ogsiveo och i 1 vecka efter den sista dosen.

Körförmåga och användning av maskiner

Ogsiveo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men eftersom utmattnings och yrsel kan förekomma hos patienter som tar nirogacestat ska du vara försiktig om du får dessa biverkningar.

Ogsiveo innehåller laktos

Ogsiveo innehåller laktos. Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Ogsiveo innehåller natrium

Varje filmdragerad tablett innehåller mindre än 23 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt). Detta innebär att Ogsiveo är nästintill ”natriumfritt”.

Ogsiveo innehåller para-orange (E110).

Ogsiveo innehåller para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Ogsiveo

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare eller apotekspersonal. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är 150 mg två gånger dagligen; en dos på morgonen och en dos på kvällen.

Att ta Ogsiveo

- Svälj tabletten hel.
- Du ska inte dela, krossa eller tugga på tabletten. Tabletten kan tas med eller utan mat.
- Ät inte grapefrukt eller drick grapefruktjuice medan du tar Ogsiveo.
- Om läkare har talat om för dig att du ska ta antacida, ska du ta Ogsiveo 2 timmar före eller 2 timmar efter du tar antacida (se avsnitt "Andra läkemedel och Ogsiveo").

Om du har tagit för stor mängd av Ogsiveo

Om du har tagit mer tabletter än du borde, vänd dig genast till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Du kan få diarré, må illa, kräkas eller få näsblödningar.

Om du har glömt att ta Ogsiveo

Hoppa över den glömda dosen och ta nästa dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

- **Om du får kraftig diarré eller diarré som pågår i över två dagar som inte blir bättre trots behandling ska du sluta ta läkemedlet och genast söka läkarhjälp.** Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).
- **Om du får utslag, små smärtsamma knölar i ljumsken, armhålor, skinkorna eller under bröstet, eller finner kring hårsäckarna ska du snarast tala med en läkare eller sjuksköterska.** Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).

Övriga biverkningar

Tala med läkare om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- illamående
- sår eller smärta i munnen (stomatit)
- muntorrhet
- torr hud
- klåda (pruritus)
- håravfall (alopeci)
- hårsäcksinflammation (follikulit)
- blodprov som visar låga fosfatnivåer (hypofosfatemi) och kaliumnivåer (hypokalemi)
- huvudvärk

- yrsel
- förändrade proteinnivåer (proteinuri) och sockernivåer i urinen (glykosuri)
- förhöjt antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili)
- avvikande leverfunktionsvärden (förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT))
- äggstocksproblem såsom värmevallningar, nattliga svettningar, vaginal torrhet och förändringar i menstruationscykeln, inklusive oregelbunden mens eller utebliven mens (ovarietoxicitet).
- hosta
- övre luftvägsinfektioner (näsa och hals) (övre luftvägsinfektioner)
- andningssvårigheter (dyspné)
- näsblödningar (epistaxis)
- trötthet (utmattning)
- influensaliknande symtom (influensaliknande sjukdom)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- smärtsam hudsjukdom som orsakar knölar och abscesser i områden med svettkörtlar, exempelvis ljumske och armhåla (hidroadentit)
- hudcancer (basalcellscancer, skivepitelcancer). Symtomen kan vara små, vita eller hudfärgade knölar, en fjällande röd fläck, ett öppet sår eller en vårta som bildar en skorpa eller lätt blöder.
- njurproblem (renal tubulär sjukdom)
- benfraktur

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ogsiveo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara detta läkemedel vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg nirogacestat (som nirogacestatdihydrobromid).

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, natriumstärkelseglykolat och magnesiumstearat.

Hölje: Polyvinylalkohol-polyetylenglykol-ym-p-sampolymer (E1209), talk (E553b), titandioxid (E171), mono- och diglycerider av fettsyror (E471), polyvinylalkohol – delvis hydrolyserad (E1203), para-orange (E110), järnoxid gul (E172)

Se avsnitt 2 ”Ogsiveo innehåller laktos, natrium och para-orange”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter

Ogsiveo 50 mg filmdragerade tabletter är runda, orangea och präglade med ”50” på ena sidan och är 8 mm i diameter. Tabletterna tillhandahålls i en HDPE-burk med barnskyddande förslutning och induktionsförsegling innehållande 120 eller 180 tabletter.

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter/Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter

Ogsiveo 100 mg filmdragerade tabletter är runda, ljusorangea och präglade med ”100” på ena sidan och är 10 mm i diameter.

Ogsiveo 150 mg filmdragerade tabletter är ovala, gulorangea och präglade med ”150” på ena sidan och har en storlek på 8,5 x 17,5 mm.

Tabletterna tillhandahålls i kartonger innehållande 56 filmdragerade tabletter i genomskinliga blisterförpackningar av PVC/PVDC innehållande 14 tabletter per blisterförpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>