

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ogsiveo 50 mg potahované tablety
Ogsiveo 100 mg potahované tablety
Ogsiveo 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ogsiveo 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 57,8 mg monohydrátu laktózy.

Jedna potahovaná tableta obsahuje oranžovou žluť SY (E 110).

Ogsiveo 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 115,7 mg monohydrátu laktózy.

Jedna potahovaná tableta obsahuje oranžovou žluť SY (E 110).

Ogsiveo 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 173,5 mg monohydrátu laktózy.

Jedna potahovaná tableta obsahuje oranžovou žluť SY (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Ogsiveo 50 mg potahované tablety

Kulaté, bikonvexní, oranžové potahované tablety o průměru 8 mm, s vyraženým označením „50“ na jedné straně.

Ogsiveo 100 mg potahované tablety

Kulaté, světle oranžové potahované tablety o průměru 10 mm, s vyraženým označením „100“ na jedné straně.

Ogsiveo 150 mg potahované tablety

Oválné, žlutooranžové potahované tablety o šířce 8,5 mm a délce 17,5 mm, s vyraženým označením „150“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ogsiveo je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s progredujícími desmoidními nádory, kteří vyžadují systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Ogsiveo má být zahájena a sledována lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka je 150 mg přípravku Ogsiveo dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer. Tato dávka nemá být překročena.

Délka léčby

Léčba přípravkem Ogsiveo má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Vynechaná dávka

V případě vynechání dávky přípravku Ogsiveo pacient nemá užívat náhradní dávku navíc. Má pokračovat další předepsanou dávkou.

Úprava dávkování v případě nežádoucích účinků

Doporučené úpravy dávkování při vybraných nežádoucích účincích jsou uvedeny v tabulce 1.

V případě jiných závažných nežádoucích účinků nebo život ohrožujících reakcí musí být léčba přípravkem Ogsiveo přerušena, dokud se nežádoucí účinek nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu. Léčba může být znovu zahájena pouze po pečlivém zvážení přínosu a rizika opakování nežádoucí reakce, a to v dávce 100 mg dvakrát denně. Přípravek Ogsiveo musí být trvale vysazen v případě opakovaného výskytu závažného nebo život ohrožujícího nežádoucího účinku při opětovném nasazení v redukované dávce.

Úprava dávky má být provedena, pokud se u pacientů objeví následující nežádoucí účinky (stupně jsou dle běžne používané terminologie pro nežádoucí účinky – CTCAE):

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování při nežádoucích účincích u pacientů léčených přípravkem Ogsiveo

Nežádoucí účinek	Doporučený postup
Průjem	
Stupeň 3 trvající ≥ 3 dny navzdory maximální léčbě	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se stav nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.
Kožní reakce	
Folikulitida stupně 3	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se stav nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.
Makulopapulózní vyrážka stupně 3	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se stav nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.
Hidradenitida stupně 3	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se stav nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.

Nežádoucí účinek	Doporučený postup
Poruchy elektrolytů	
Hypofosfatemie stupně 3 trvající ≥ 7 dnů navzdory maximální substituční léčbě	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se stav nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.
Hypokalemie stupně 3 navzdory maximální substituční léčbě	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se stav nezlepší na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.
Poruchy funkce jater	
ALT nebo AST ≥ 3 až $5 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN)	Léčba přípravkem Ogsiveo má být přerušena, dokud se ALT, AST nebo obojí nezlepší na $< 3 \times$ ULN nebo na výchozí hodnoty, poté může být léčba obnovena v dávce 100 mg dvakrát denně.
ALT nebo AST $> 5 \times$ ULN	Přípravek Ogsiveo musí být trvale vysazen.
Ostatní nežádoucí účinky	
Anafylaxe nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce	Přípravek Ogsiveo musí být trvale vysazen.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování.
Klinické údaje u těchto pacientů jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.
Podávání přípravku se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.
Podávání přípravku se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ogsiveo u dětí ve věku od 2 do 18 let nebyla stanovena. Přípravek Ogsiveo se nemá používat u dětí od narození do věku méně než 2 roky z důvodu možného rizika spojeného se strukturálním a funkčním vývojem. Dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1, avšak nelze stanovit doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Ogsiveo je určen k perorálnímu podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nesmí lámat, žvýkat ani drtit, protože v současnosti nejsou k dispozici žádné údaje podporující jiné způsoby podání.

Pacienti se mají během léčby přípravkem Ogsiveo vyvarovat konzumace grapefruitu a grapefruitové šťávy (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Průjem

U pacientů léčených nirogacestatem byl hlášen průjem (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se během léčby nirogacestatem objeví průjem, mají být sledováni a léčeni pomocí léčivých přípravků proti průjmu. V případě průjmu 3. stupně, který přetrvává po dobu ≥ 3 dnů navzdory maximální léčbě, je třeba podávání nirogacestatu přerušit do doby, než se průjem zmírní na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, a poté znovu zahájit podávání v dávce 100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Kožní reakce, včetně makulopapulózní vyrážky, folikulitidy a hidradenitidy, byly hlášeny u pacientů léčených nirogacestatem (viz bod 4.8). Pacienti mají být po celou dobu léčby sledováni kvůli výskytu kožních reakcí a podle klinických potřeb má být zajištěna příslušná léčba. V případě kožních reakcí 3. stupně má být podávání nirogacestatu přerušeno do doby, než se reakce zmírní na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, a poté znovu zahájeno v dávce 100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Toxické poškození ovaria

U žen ve fertilním věku léčených nirogacestatem bylo hlášeno toxické poškození ovaria (viz bod 4.8). Toxicita pro ovaria, identifikovaná na základě abnormálních hladin reprodukčních hormonů nebo příznaků perimenopauzy, byla hlášena u 75 % žen ve fertilním věku léčených nirogacestatem ve studii DeFi. U 79 % žen ve fertilním věku byla během léčby hlášena reverzibilita této toxicity. Jsou dostupné následné informace pro všechny kromě dvou z 27 pacientek; po ukončení léčby byla toxicita pro ovaria hlášena jako ustupující u všech žen ve fertilním věku, pro které jsou dostupné údaje (viz bod 4.8). Účinky nirogacestatu na fertilitu člověka nejsou známy. Na základě výsledků studií na zvířatech může být ženská fertilita narušena. Ženy ve fertilním věku musí být před zahájením léčby nirogacestatem informovány o riziku toxicity pro ovaria. Pacientky mají být sledovány z hlediska změn v pravidelnosti menstruačního cyklu nebo výskytu příznaků nedostatku estrogenu, včetně návalů horka, nočního pocení a vaginální suchosti.

Poruchy elektrolytů

Poruchy elektrolytové rovnováhy, včetně hypofosfatemie a hypokalemie, byly hlášeny u pacientů léčených nirogacestatem (viz bod 4.8). Hladiny fosfátu a draslíku mají být pravidelně sledovány a v případě potřeby doplňovány. V případě hypofosfatemie 3. stupně, která přetrvává po dobu ≥ 7 dnů navzdory maximální substituční léčbě, má být podávání nirogacestatu přerušeno do doby, než se hladiny upraví na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, a poté znovu zahájeno v dávce 100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2). V případě hypokalemie 3. stupně jakékoli délky trvání, navzdory maximální substituční léčbě, má být podávání nirogacestatu přerušeno do doby, než se hladiny upraví na stupeň ≤ 1 nebo na výchozí hodnotu, a poté znovu zahájeno v dávce 100 mg dvakrát denně (viz bod 4.2).

Poruchy jater

Zvýšení hladin ALT nebo AST bylo hlášeno u pacientů, kteří dostávali nirogacestat (viz bod 4.8). Jaterní funkce mají být pravidelně sledovány. V případě ALT nebo AST ≥ 3 až 5x horní hranice normálních hodnot (ULN) má být podávání nirogacestatu přerušeno do doby, než se ALT, AST nebo obě hodnoty upraví na < 3 x ULN nebo na výchozí hodnotu, a poté znovu zahájeno v dávce 100 mg dvakrát denně. V případě ALT nebo AST > 5 násobku ULN má být podávání nirogacestatu trvale ukončeno (viz bod 4.2).

Nemelanomové kožní nádory

Nemelanomové kožní nádory (bazocelulární karcinom a spinocelulární karcinom) byly hlášeny u pacientů léčených nirogacestatem (viz bod 4.8). Vyšetření kůže má být provedeno před zahájením léčby nirogacestatem a pravidelně během léčby. Případy mají být řešeny v souladu s klinickou praxí a pacienti mohou pokračovat v léčbě nirogacestatem bez úpravy dávkování.

Embryotoxický účinek – Antikoncepce u mužů a žen

Nirogacestat může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám (viz body 4.6 a 5.3). Pacientky musí být informovány o možném riziku pro plod. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby nirogacestatem negativní těhotenský test. V případě amenorey u žen ve fertilním věku během léčby nirogacestatem je třeba zvážit provedení těhotenského testu. Ženy ve fertilním věku užívající nirogacestat musí během léčby a ještě 1 týden po podání poslední dávky nirogacestatu používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.6). Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby okamžitě informovaly svého lékaře o známém nebo suspektním těhotenství a v případě otěhotnění musí léčbu nirogacestatem ukončit.

Mužům, kteří mají partnerky ve fertilním věku, má být doporučeno používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby nirogacestatem a ještě 1 týden po podání poslední dávky nirogacestatu (viz bod 4.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu (viz body 2 a 6.1). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje oranžovou žluť SY (E 110) (viz body 2 a 6.1), která může způsobit alergické reakce.

Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“ (viz bod 6.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Nirogacestat je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 a je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Látky, které mohou zvyšovat sérové koncentrace nirogacestatu

Účinek středně silných a silných inhibitorů CYP3A4

V klinické studii společné podávání itraconazolu (silného inhibitoru CYP3A4 a inhibitoru P-gp) zvýšilo $C_{\max}$ nirogacestatu 2,5x a AUC 8,2x. Očekává se, že společné podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4 povede také ke klinicky významnému zvýšení expozice.

Je třeba se vyhnout současnému užívání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. klarithromycin, perorální ketokonazol, itraconazol) a středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin a flukonazol).

Je třeba zvážit alternativní souběžně podávané léčivé přípravky s žádným nebo s minimálním inhibičním účinkem na CYP3A4. Pokud nejsou dostupné terapeutické alternativy, podávání přípravku Ogsiveo má být okamžitě přerušeno po dobu, kdy je podáván silný nebo středně silný inhibitor CYP3A4.

Pacienti se mají vyhnout konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy během léčby přípravkem Ogsiveo, protože obsahují inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2).

Látky, které mohou snižovat sérové koncentrace nirogacestatu

Účinek silných a středně silných induktorů CYP3A4

Účinky induktorů CYP3A4 na expozici nirogacestatu nebyly v klinické studii hodnoceny. Očekává se, že středně silné a silné induktory povedou ke klinicky významnému snížení expozice nirogacestatu, což může vést ke snížení účinnosti. Je třeba se vyhnout současné léčbě silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) a středně silnými induktory CYP3A (např. efavirenz a etravirin). U pacientů, u kterých je indikováno podávání induktorů CYP3A4, mají být zvoleny alternativní látky s nižším indukčním potenciálem.

Účinek látek snižujících kyselost

Nirogacestat má rozpustnost závislou na pH, přičemž při pH vyšším než 6,0 dochází k výraznému snížení jeho rozpustnosti. Účinky látek snižujících kyselost (tj. antagonisté H₂-receptorů, inhibitory protonové pumpy a antacida) na expozici nirogacestatu nebyly hodnoceny v klinické studii, avšak souběžné podávání těchto přípravků může snížit biologickou dostupnost nirogacestatu. Souběžné užívání přípravku Ogsiveo s inhibitory protonové pumpy a blokátory H₂-receptorů se nedoporučuje. Pokud však nelze souběžnému použití s látkami snižujícími kyselost zabránit, může být přípravek Ogsiveo podáván s časovým odstupem, a to buď 2 hodiny před užitím antacida, nebo 2 hodiny po něm.

Účinky nirogacestatu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Substráty CYP

Studie lékových interakcí u zdravých dobrovolníků, která hodnotila účinek opakovaného podávání nirogacestatu v dávce 95 mg jednou denně na expozici midazolamu (citlivý substrát CYP3A4), vedla k 1,3násobnému zvýšení C_{max} midazolamu a 1,6násobnému zvýšení AUC midazolamu. Účinek klinické dávky nirogacestatu (150 mg dvakrát denně) na expozici midazolamu nebyl studován a může se lišit. Přípravek Ogsiveo nemá být podáván současně se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cyklosporin, takrolimus, digitoxin, warfarin, karbamazepin).

Protože nebyla provedena žádná studie hodnotící účinek nirogacestatu na expozici systémově působících kontracepčních steroidů, není známo, zda nirogacestat snižuje účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Ženy ve fertilním věku musí používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz bod 4.6).

In vitro studie ukázaly, že nirogacestat může indukovat CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6, a proto existuje riziko, že nirogacestat může způsobit snížení expozice substrátů těchto enzymů. Při současném podávání substrátů CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6 s přípravkem Ogsiveo má být posouzena možná snížená účinnost substrátu a může být nutná úprava jeho dávky za účelem udržení optimálních plazmatických koncentrací.

Systémy transportérů léčiv

Studie lékových interakcí po podání jediné dávky prokázala, že nirogacestat nemá vliv na expozici dabigatranu, substrátu P-gp, což podporuje závěr, že nirogacestat klinicky významně neinhibuje P-gp.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku a mužům s partnerkami ve fertilním věku je třeba doporučit, aby se během léčby přípravkem Ogsiveo vyhýbali početí (viz bod 4.4).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Ogsiveo a po dobu 1 týdne po podání poslední dávky používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz bod 4.4). Není známo, zda nirogacestat snižuje účinnost systémově působící hormonální antikoncepce. Pacientkám musí být doporučeno, aby během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě po dobu 1 týdne po podání poslední dávky přípravku Ogsiveo používaly alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (například nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňující se formy antikoncepce, včetně bariérové metody. Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby ihned informovaly svého lékaře o známém nebo suspektním těhotenství, a v případě potvrzeného těhotenství musí léčbu přípravkem Ogsiveo ukončit. Ženy ve fertilním věku nesmí během léčby přípravkem Ogsiveo a po dobu 1 týdne po podání poslední dávky darovat vajíčka (oocyty).

Pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě po dobu 1 týdne po podání poslední dávky přípravku Ogsiveo používat vysoce účinné metody antikoncepce (viz bod 4.4). Muži nesmí během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě 1 týden po podání poslední dávky darovat spermie.

Těhotenství

Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku může přípravek Ogsiveo při podání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Přípravek Ogsiveo je kontraindikován u těhotných žen (viz body 4.3 a 5.3). Ženy ve fertilním věku musí před zahájením léčby přípravkem Ogsiveo podstoupit těhotenský test s negativním výsledkem. U žen ve fertilním věku s výskytem amenorey je třeba během léčby přípravkem Ogsiveo zvážit provádění těhotenských testů. Pacientky musí být poučeny o možném riziku pro plod. Pokud pacientka otěhotní během užívání přípravku Ogsiveo, musí být léčba přerušena. Ve studii DeFi byl hlášen spontánní potrat u ženy, která otěhotněla během léčby nirogacestatem.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti nirogacestatu nebo jeho metabolitů v lidském nebo zvířecím mateřském mléce, ani o jeho účincích na kojené dítě nebo na tvorbu mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků u kojeného dítěte nesmí ženy během léčby přípravkem Ogsiveo a po dobu 1 týdne po podání poslední dávky kojit (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie fertility nebyly u lidí provedeny. Účinek přípravku Ogsiveo na fertilitu člověka není znám. Na základě výsledků studií na zvířatech může být fertilita u mužů i žen narušena (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ogsiveo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že se u pacientů léčených nirogacestatem může objevit únava a závratě (viz bod 4.8), mají pacienti, kteří tyto nežádoucí účinky zaznamenají, dbát opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky jsou: průjem (85 %), vyrážka (65 %), toxické poškození ovaria u žen ve fertilním věku (60 %), nauzea (59 %), únava (50 %), hypofosfatemie (50 %), bolest hlavy (40 %) a stomatitida (40 %).

Nejčastěji hlášený závažný nežádoucí účinek bylo toxické poškození ovaria (předčasná menopauza, 3 %). Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly průjem (16 %) a hypofosfatemie (13 %).

Trvalé přerušení léčby nirogacestatem z důvodu nežádoucího účinku nastalo u 19 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby byly průjem (5 %), toxický účinek na vaječníky (5 %) a zvýšení ALT (3 %).

Frekvence přerušení dávky nirogacestatu z důvodu nežádoucích účinků byla 59 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k přerušení dávky byly průjem (11 %), makulopapulózní vyrážka (10 %), hypofosfatemie (6 %) a nauzea (5 %).

Frekvence snížení dávky nirogacestatu z důvodu nežádoucích účinků byla 44 %. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky byly průjem (9 %), makulopapulózní vyrážka (6 %), stomatitida (3 %) a hypofosfatemie (3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na frekvencích všech příčin identifikovaných u 88 pacientů v klinických studiích vystavených nirogacestatu v dávce 150 mg dvakrát denně během mediánu 21,5 měsíce.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 2: Hlášené nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupně 3-4
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté	Časté
	Stomatitida ^a	Velmi časté	Časté
	Sucho v ústech	Velmi časté	--
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^b	Velmi časté	Časté
	Alopecie	Velmi časté	--
	Folikulitida	Velmi časté	Časté
	Hidradenitida	Časté	Časté
	Suchá kůže	Velmi časté	--
	Pruritus	Velmi časté	--
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Basaliom	Časté	--
	Spinaliom ^c	Časté	--
Poruchy metabolismu a výživy	Hypofosfatemie	Velmi časté	Velmi časté
	Hypokalemie	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	--
	Závrať	Velmi časté	--
Vyšetření	Proteinurie	Velmi časté	--
	Glykosurie	Velmi časté	--
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	Velmi časté	--
Poruchy ledvin a močových cest	Renální tubulární porucha	Časté	--
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Fraktura kostí ^d	Časté	--
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení ALT	Velmi časté	Časté
	Zvýšení AST	Velmi časté	Časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Toxické poškození ovaria ^e	Velmi časté	--

Třída orgánových systémů databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupně 3-4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté	--
	Infekce horních dýchacích cest ^f	Velmi časté	--
	Dušnost	Velmi časté	--
	Epistaxe	Velmi časté	--
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	Časté
	Onemocnění podobné chřipce	Velmi časté	--
Poruchy oka	Fotopsie	Časté	--
	Sklivcové zákalky	Časté	--
	Suché oko	Časté	--
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Není známo	--

^a Stomatitida zahrnuje stomatitidu, ulceraci úst, bolest v ústech a orofaryngeální bolest.

^b Vyrážka zahrnuje vyrážku makulopapulózní, aknéformní dermatitidu, vyrážku, erytematózní vyrážku, svědivou vyrážku a papulózní vyrážku.

^c Skvamózní karcinom zahrnuje skvamózní karcinom kůže a skvamózní karcinom.

^d Fraktura kosti zahrnuje zlomeninu, zlomeninu nohy, zlomeninu ruky, zlomeninu radia, zlomeninu celkového proximálního femuru a zlomeninu žebra.

^e Toxické poškození ovaria zahrnuje selhání vaječníků, předčasnou menopauzu, amenoreu, oligomenoreu, nepravidelnou menstruaci, dysmenoreu, silné menstruační krvácení, vulvovaginální suchost, návaly horka, snížený antimülleriánský hormon (AMH) a zvýšený folikuly stimulující hormon (FSH).

^f Infekce horních cest dýchacích (URTI) zahrnuje URTI, virovou URTI, akutní sinusitidu a sinusitidu.

-- Znamená, že nebyly hlášeny žádné případy.

* Z případů po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Níže uvedené údaje odrážejí výsledky randomizované, dvojité zaslepené fáze 3 studie DeFi u pacientů s desmoidními nádory, kteří byli léčeni nirogacestatem v dávce 150 mg dvakrát denně (n=69) nebo placebem (n=72).

Průjem

Ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi byl průjem hlášen u 84 % pacientů, kteří dostávali nirogacestat, ve srovnání s 35 % pacientů užívajících placebo. Příhody stupně 3 nastaly u 16 % a 1 % pacientů, v uvedeném pořadí (viz bod 4.4). Průjem stupně ≤ 2 ustoupil u 74 % pacientů, kteří pokračovali v léčbě nirogacestatem. Medián doby do prvního výskytu průjmu u pacientů užívajících nirogacestat byl 9 dní (rozmezí 2 až 434 dní). Průjem vedl k redukci dávky u 10 % pacientů a k ukončení léčby u 7 % pacientů užívajících nirogacestat.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi byly dermatologické reakce hlášeny ve vyšší incidenci u pacientů užívajících nirogacestat než u těch, kteří užívali placebo. Zahrnovaly makulopapulózní vyrážku (32 % vs 6 %), hidradenitidu (9 % vs 0) a folikulitidu (13 % vs 0) (viz bod 4.4). Medián doby do výskytu vyrážky byl 22 dní (rozmezí 2 až 603 dní). Kožní a podkožní poruchy vedly k redukci dávky u 9 % pacientů užívajících nirogacestat, včetně makulopapulózní vyrážky u 4 % a hidradenitidy u 3 %. Makulopapulózní vyrážka vedla k ukončení léčby u 1 %.

Toxické poškození ovaria

Ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi hlásilo 75 % žen ve fertilním věku užívajících nirogacestat toxické poškození ovaria (definované jako selhání vaječníků, předčasnou menopauzu, amenoreu, oligomenoreu a menopauzu) ve srovnání s žádnými pacientkami užívajícími placebo. Byly hlášeny tři závažné nežádoucí účinky toxického poškození ovaria, všechny předčasná menopauza, což představovalo 11 % všech účastnic, které hlásily ovariální toxicitu. Medián doby do prvního výskytu toxického poškození ovaria byl 8,9 týdne (rozsah 1 den až 54 týdnů) a celkový medián trvání byl 18,9 týdne (rozsah 11 dní až 215 týdnů). Bylo hlášeno, že toxické poškození ovaria se u 79 % žen ve fertilním věku během léčby zlepšilo. Sledování je k dispozici pro všechny kromě dvou pacientek z 27. Po ukončení léčby byla ovariální toxicita hlášena jako vymizelá u všech žen ve fertilním věku, pro které jsou k dispozici údaje. Medián doby do vymizení po ukončení nirogacestatu byl 10,9 týdne

(rozsah 4 až 18 týdnů). Účinky nirogacestatu na fertilitu nejsou známy (viz bod 4.4). Byla identifikována souvislost mezi expozicí nirogacestatu a hladinami sérového folikulostimulačního hormonu (FSH), přičemž hladiny FSH vzrůstaly lineárně se zvyšujícími se koncentracemi nirogacestatu v séru.

Poruchy elektrolytů

V průběhu dvojité zaslepené fáze studie DeFi byly u pacientů užívajících nirogacestat hlášeny abnormální hodnoty elektrolytů, včetně hypofosfatemie (43 %) a hypokalemie (12 %), ve srovnání s 7 % a 1 % u pacientů užívajících placebo. Medián doby do prvního výskytu hypofosfatemie a hypokalemie byl 15 dní (rozsah 1 až 833 dní) a 15 dní (rozsah 1 až 57 dní), v uvedeném pořadí. Hypofosfatemie a hypokalemie stupně 3 se vyskytly u 3 % pacientů užívajících nirogacestat ve srovnání s žádnými pacienty užívajícími placebo (viz bod 4.4). Hypofosfatemie a hypokalemie vedly k redukci dávky u 4 % a 1 % pacientů užívajících nirogacestat. Hypofosfatemie vedla k ukončení léčby u 1 % pacientů užívajících nirogacestat.

Poruchy jater

Zvýšení ALT a AST bylo hlášeno u 19 % a 17 % pacientů užívajících nirogacestat ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi, ve srovnání s 8 % a 11 % u pacientů užívajících placebo. Medián doby do prvního výskytu zvýšení ALT a AST byl 22 dní (ALT rozsah 8 až 924 dní; AST rozsah 1 až 1023 dní). Zvýšení ALT a AST stupně 3 ($> 5 \times \text{ULN}$) se vyskytlo u 3 % pacientů léčených nirogacestatem ve srovnání s 1 % v placebovém ramenu (viz bod 4.4). Zvýšení ALT a AST vedlo k redukci dávky u 1 % pacientů užívajících nirogacestat. Zvýšení ALT a AST vedlo k ukončení léčby u 4 % a 3 % pacientů užívajících nirogacestat.

Nemelanomové kožní nádory

Nemelanomové kožní nádory byly hlášeny častěji u pacientů užívajících nirogacestat než u těch, kteří užívali placebo ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi, včetně spinocelulárního karcinomu (3 % vs 0) a bazocelulárního karcinomu (1 % vs 0), přičemž jeden pacient hlásil oba typy nemelanomových kožních nádorů (viz bod 4.4). Další dva případy nemelanomového kožního nádoru byly hlášeny mimo dvojité zaslepené fáze studie DeFi.

Poruchy proximálních renálních tubulů

Glykosurie a proteinurie byly pozorovány u 52 % a 46 % pacientů užívajících nirogacestat ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi, ve srovnání s 1 % a 39 % u pacientů užívajících placebo. Medián doby do výskytu glykosurie a proteinurie byl 85 dní (rozsah 55 až 600 dní) a 72 dní (rozsah 38 až 937 dní), v uvedeném pořadí. Jeden pacient ve studii DeFi hlásil renální tubulární poruchu se zvýšeným vylučováním kyseliny močové, glukózy a fosfátu močí, avšak bez nadměrného vylučování proteinů s nízkou molekulovou hmotností (beta2-mikroglobulin) nebo změny renálních funkcí. Příhoda byla zvládnuta snížením dávky.

Fraktura kosti

Ve dvojité zaslepené fázi studie DeFi byly hlášeny fraktury kostí u 6 % pacientů užívajících nirogacestat ve srovnání s žádnými pacienty užívajícími placebo. Všechny hlášené fraktury kostí byly nezávažné a měly stupeň 1 nebo 2. Medián doby do prvního výskytu fraktury kosti u pacientů užívajících nirogacestat byl 125 dní (rozsah 1 až 739 dní). Fraktur kostí nevedly k redukci dávky nebo ukončení léčby u žádného pacienta užívajícího nirogacestat.

Pediatrická populace

Porucha epifyzy, projevující se rozšířením epifyzní růstové ploténky, byla hlášena u 4 z 26 (15 %) pediatrických pacientů s otevřenými růstovými ploténkami, kteří byli léčeni nirogacestatem mimo studii DeFi. Mezi příhody patřily epifyzeolýza, fraktura celkového proximálního femuru, porucha epifyzy a osteonekróza. Všichni 4 pediatrickí pacienti byli ve věku mezi 11 a 12 roky. Informace o použití v pediatrické populaci viz bod 4.2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky a symptomy

Příznaky předávkování přípravkem Ogsiveo se očekávají jako rozšíření jeho farmakologických účinků a mohou zahrnovat průjem, nauzeu, zvracení, hypofosfatemii, zvýšené aminotransferázy a epistaxi.

Léčba předávkování

Vzhledem k vysoké úrovni vazby na proteiny se nepředpokládá, že by Ogsiveo bylo dialyzovatelné u pacientů s normálními hladinami sérových proteinů. V případě předávkování musí být léčba přípravkem Ogsiveo přerušena a mají být zahájena obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika;
ATC kód: L01XX81

Mechanismus účinku

Nirogacestat je reverzibilní a nekompetitivní inhibitor gama-sekretázy, který blokuje proteolytickou aktivaci receptoru Notch.

Srdeční elektrofyzilogie

Účinky koncentrace nirogacestatu na prodloužení intervalu QTc byly předpovězeny pomocí modelové analýzy. 90% intervaly spolehlivosti pro předpokládanou průměrnou změnu QTcF byly pod hranicí 10 ms při očekávané C_{max} u supratherapeutických dávek. Proto není s terapeutickým dávkováním přípravku Ogsiveo spojeno klinicky významné prodloužení intervalu QTcF.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie DeFi byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná (1:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie fáze 3 u dospělých pacientů s progredujícími desmoidními nádory. Byli zařazeni pacienti s histologicky potvrzenými desmoidními nádory, které progredovaly o $\geq 20\%$ podle RECIST v1.1 během 12 měsíců před zařazením a u nichž pokračující progres nemoci nepředstavovala okamžité významné riziko. Randomizace byla stratifikována podle lokalizace cílového nádoru (intraabdominální nebo extraabdominální). Pacienti s vícečetnými cílovými nádory v obou lokalizacích byli klasifikováni jako intraabdominální. Pacienti dostávali 150 mg nirogacestatu nebo placebo perorálně dvakrát denně v 28denních cyklech až do progresu onemocnění, úmrtí nebo nepříjemné toxicity. Primární měřenou účinností bylo přežití bez progresu (PFS). Progrese byla určena radiograficky podle RECIST v1.1 prostřednictvím zaslepeného nezávislého centrálního hodnocení zobrazovacích metod, nebo klinickým hodnocením zkoušejícího potvrzeným centrálním nezávislým posudkem, případně úmrtím z jakékoli příčiny. Dalšími měřenými parametry účinnosti byly objektivní míra odpovědi (ORR), změna oproti výchozímu stavu v intenzitě bolesti v cyklu 10, změna závažnosti příznaků specifických pro desmoidní nádory v cyklu 10 oproti výchozímu stavu, změna ve funkčním zapojení a fyzické funkci v cyklu 10 oproti výchozímu stavu a změna celkové

kvality života v cyklu 10 oproti výchozímu stavu. Bolest byla měřena 7denním průměrem položky č. 3 (tj. nejhorší bolest) z dotazníku Brief Pain Inventory (BPI) Short Form. Závažnost příznaků specifických pro desmoidní nádory a fyzická funkce byly hodnoceny pomocí škály GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Celkem bylo randomizováno 142 pacientů: 70 do skupiny s nirogacestatem a 72 do skupiny s placebem. Medián věku byl 34 let (rozmezí: 18 až 76 let); 4 % pacientů bylo ve věku 65 let nebo více; 65 % tvořily ženy; 83 % byli běloši, 6 % černoši, 3 % Asijci a 8 % jiní; 73 % mělo výkonový stav podle ECOG PS 0, 27 % ECOG PS 1 a méně než 1 % ECOG PS 2. Dvacet tři procent pacientů mělo intraabdominální nebo kombinované nádory, 77 % mělo pouze extraabdominální nádory. Čtyřicet jedna procent pacientů mělo multifokální onemocnění a 59 % mělo jediné ložisko. U 105 pacientů se známým somatickým mutačním stavem mělo 81 % mutaci *CTNNB1* a 21 % mutaci *APC*. Sedmnáct procent mělo rodinnou anamnézu familiární adenomatózní polypózy (FAP). Dvacet tři procent pacientů nepodstoupilo žádnou předchozí léčbu a 44 % mělo za sebou ≥ 3 linie předchozí terapie. Předchozí léčba zahrnovala systémovou léčbu (61 %), chirurgii (53 %) a radioterapii (23 %). Třicet šest procent pacientů bylo dříve léčeno chemoterapií a 33 % inhibitorem tyrosinkinázy. Padesát procent mělo při vstupu do studie skóre ≥ 2 v položce 3 (nejhorší bolest) v dotazníku BPI-SF.

Výsledky účinnosti u ITT populace, která zahrnovala všechny randomizované pacienty, jsou uvedeny níže. Zlepšení v PFS a ORR bylo ve prospěch nirogacestatu bez ohledu na výchozí charakteristiky, včetně lokalizace nádoru a typu předchozí léčby.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti u pacientů s desmoidními nádory progredujícími podle kritérií RECIST 1.1

	Nirogacestat n = 70	Placebo n = 72
Přežití bez progresu (PFS)		
Počet (%) pacientů s příhodou	12 (17)	37 (51)
Radiografická progresse ^a	11 (16)	30 (42)
Klinická progresse ^a	1 (1)	6 (8)
Úmrtí	0	1 (1)
Medián (měsíce) (95 % CI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4; NR)
Poměr rizik (95 % CI)	0,29 (0,15; 0,55)	
p-hodnota ^c	< 0,001	
Míra objektivní odpovědi (ORR) ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95% CI ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-hodnota ^e	< 0,001	

Zkratky: CI: interval spolehlivosti; CR: kompletní odpověď; ORR: míra objektivní odpovědi; PR: parciální odpověď; NR: nedosaženo

^a Hodnoceno zaslepeným nezávislým centrálním přezkumem.

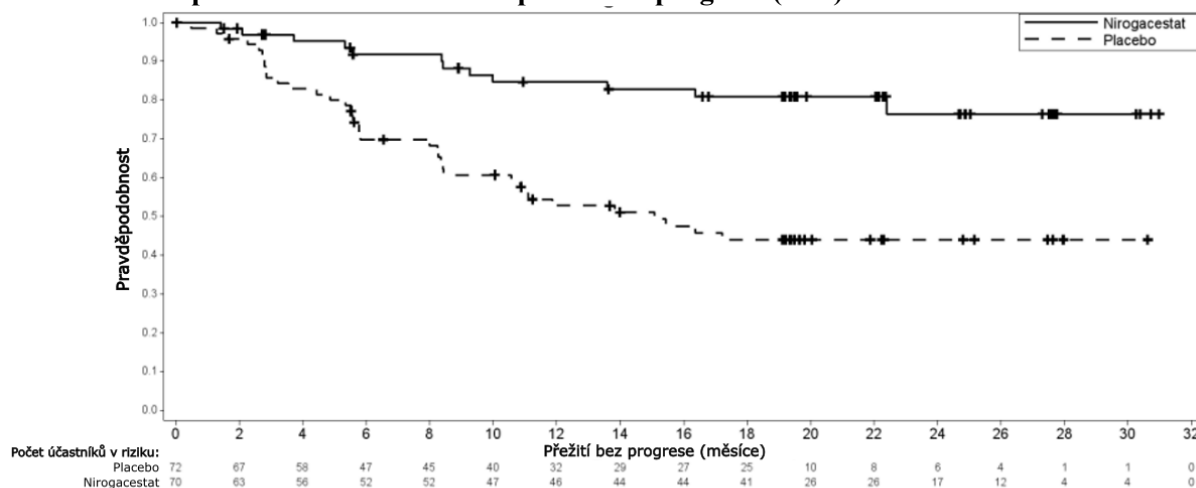
^b Získáno pomocí metodologie Kaplan-Meiera.

^c p-hodnota z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.

^d Získáno pomocí exaktní metody založené na binomickém rozdělení.

^e p-hodnota z dvoustranného Cochran-Mantel-Haenszelova testu.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce (PFS)



Poznámka: Medián a 95% intervaly spolehlivosti byly odhadnuty metodou Kaplan-Meiera. Vzhledem k nízkému počtu příhod v ramenu s nirogacestatem nebylo možné odhadnout medián času do progresce pomocí Kaplanova-Meierova odhadu.

Výsledky uváděné pacienty

Výsledky PFS byly podpořeny změnou od výchozí hodnoty v nejhorší bolesti uváděné pacienty, která upřednostňovala rameno s nirogacestatem v cyklu 10 (-1,6 vs -0,2; LS průměrný rozdíl: -1,3; 95% interval spolehlivosti: -2,1 až -0,6; $p < 0,001$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ogsiveo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě sarkomů měkkých tkání (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních plazmatických koncentrací nirogacestatu je dosaženo přibližně 1,5 hodiny po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost nirogacestatu po perorálním podání je přibližně 19,2 % (rozmezí: 16,2 %–24,3 %).

Distribuce

Poměr krev/plazma u nirogacestatu se u člověka odhaduje na přibližně 0,5. Vazba na sérové proteiny je *in vitro* přibližně 99,6 %. Nirogacestat má vysokou vazbu na lidský sérový albumin i α -1 kyselý glykoprotein, přičemž větší afinitu vykazuje k α -1 kyselému glykoproteinu. Na základě populační farmakokinetické analýzy byl u pacientů s desmoidním nádorem odhadnut zdánlivý objem distribuce po perorálním podání na 1430 litrů.

Biotransformace

Nirogacestat je rozsáhle metabolizován, převážně prostřednictvím CYP3A4. Vzhledem k omezením při detekci neradioaktivně značených metabolitů nejsou v současnosti k dispozici úplné informace o hlavních nebo aktivních metabolitech *in vivo*. V oběhu a exkretech bylo zjištěno množství minoritních metabolitů.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného nirogacestatu u zdravých subjektů bylo přibližně 65 % dávky vyloučeno do 13 dnů po podání; 38 % bylo vyloučeno stolicí, 17 % močí a 10 % značené látky bylo nalezeno ve vydechovaném vzduchu. Nezměněný nirogacestat tvořil méně než 0,01 % v moči a méně než 0,5 % ve stolici z podané dávky.

Populační farmakokinetická analýza u pacientů s desmoidním nádorem odhaduje zdánlivý terminální eliminační poločas na přibližně 23 hodin. Zdánlivá perorální systémová clearance je přibližně 45 l/hod.

Linearita/nelinearita

Expozice nirogacestatu roste s jednotlivými i opakovanými dávkami, a to proporcionálně v rozsahu dávek 50–150 mg.

Rovnovážného stavu je dosaženo přibližně za 7 dní po opakovaném podání. Populační farmakokinetická analýza odhaduje poměr akumulace přibližně 1,5 u pacientů s desmoidním nádorem.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika nirogacestatu byla hodnocena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podle klasifikace Childa a Pugh. Celková expozice nirogacestatu (AUC) nebyla středně těžkou poruchou funkce jater ovlivněna, avšak maximální plazmatická koncentrace ($C_{\max}$) byla snížena o 28 % v důsledku vyššího distribučního objemu a delšího poločasu eliminace.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku nirogacestatu nebyl hodnocen v samostatné klinické studii. V populačním farmakokinetickém (PopPK) modelu nebyl pozorován žádný klinicky významný vztah mezi funkcemi ledvin a farmakokinetikou nirogacestatu. Ze 335 subjektů zařazených do analýzy PopPK měly dva subjekty lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce ledvin. Subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin nebyly do PopPK analýzy zařazeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V opakovaných studiích toxicity u potkanů a psů byly většiny toxických účinků spojeny s inhibicí gama-sekretázy. Mezi pozorované účinky patřila atrofie vaječníků, změny v estrálním cyklu, snížená celularita lymfatické tkáně spojené se střevem a snížená celularita mezenterických lymfatických uzlin. Ve studii na potkanech bylo pozorováno zesílení růstových plotének. Ve všech dávkách testovaných u potkanů se rovněž objevila chronická progredující nefropatie, plicní fosfolipidóza a nekróza slinných žláz v závislosti na dávce. Ve studii na psech byly účinky související s léčbou pozorovány ve střevech, slezině, žlučníku, játrech, ledvinách, varlatech a vaječnících. Nálezy ve střevech a játrech byly spojeny s generalizovaným zánětem a odpovídajícími změnami v klinické patologii u většiny psů. Ve tříměsíčních studiích perorální toxicity u potkanů a psů nebyla identifikována žádná dávka bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL). Nejnižší testovaná dávka ve studii na potkanech byla 5 mg/kg/den (ekvivalentní dávka pro člověka 50 mg/den) a u psů 2 mg/kg/den (ekvivalentní dávka pro člověka 70 mg/den). Systémová expozice byla také nižší než expozice u člověka po podání 150 mg nirogacestatu dvakrát denně.

Kancerogenita

Signální dráha Notch vykazuje jak onkogenní, tak nádor supresorovou funkci. Kancerogenní potenciál nirogacestatu byl hodnocen ve studii na transgenních myších rasH2 trvající 6 měsíců. Při dávkách do 100 mg/kg/den byla pozorována zvýšená incidence hemangiosarkomu. Při dávce 100 mg/kg/den byla systémová expozice (AUC) nižší (0,2násobek) než u člověka po podání nirogacestatu v dávce 150 mg dvakrát denně. Kancerogenní potenciál u potkanů hodnocen nebyl.

Reprodukční a vývojová toxicita

Nirogacestat snižoval ukazatele fertility u samců i samic potkanů, což korelovalo s atrofií vaječníků, sníženou hmotností varlat, sníženou motilitou spermií a změnami v morfologii spermií. Navíc byly ve studiích fertility pozorovány časné ztráty embryí. V předběžné studii vývoje embrya a plodu nirogacestat způsobil významné a na dávce závislé ztráty embryí, časné resorpce a snížení hmotnosti plodů u přeživších embryí. Tyto účinky se objevily při dávce 20 mg/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 0,45násobku expozice u člověka po podání nirogacestatu v dávce 150 mg dvakrát denně (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Glycerol-monooctanodekanoát typ 1 (E 471)
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
Hlinitý lak oranžové žlutí (E 110)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ogsiveo 50 mg potahované tablety

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním, obsahující 120 nebo 180 tablet.

Ogsiveo 100 mg potahované tablety

Ogsiveo 150 mg potahované tablety

Průhledné PVC/PVDC blistry s hliníkovou fólií obsahující 14 tablet. Balení obsahuje 56 tablet ve 4 blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. srpna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
D13 WC83
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Ogsiveo (nirogacestat) na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným národním orgánem obsah a formát edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Cílem edukačního programu je minimalizovat expozici přípravku Ogsiveo (nirogacestat) *in utero* a následné potenciální riziko embryofetální toxicity.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby ve všech členských státech, kde je přípravek Ogsiveo (nirogacestat) uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává, že budou přípravek předepisovat, a pacienti, u nichž se očekává, že budou přípravek užívat, obdrželi/měli přístup k následujícím edukačním materiálům:

- Edukační materiál pro lékaře;
- Karta pacienta.

Edukační materiál pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Příručka pro zdravotnické pracovníky:

Příručka pro zdravotnické pracovníky by měl obsahovat následující klíčové informace:

- Nirogacestat může způsobit poškození embrya nebo plodu, včetně ztráty plodu, pokud je podáván těhotné ženě.
- Nirogacestat je kontraindikován u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci.
- Před zahájením léčby nirogacestatem musí být proveden těhotenský test s negativním výsledkem.
- Ženám ve fertilním věku má být doporučeno používat vysoce účinné metody antikoncepce během léčby nirogacestatem a ještě po dobu 1 týdne po podání poslední dávky.
- Nirogacestat může snižovat účinnost hormonální antikoncepce.
- Pacientkám má být doporučeno používat alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (například nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňující se formy antikoncepce, včetně bariérové metody.
- Ženy ve fertilním věku musí být před zahájením léčby nirogacestatem informovány o potenciálním riziku poškození embrya/plodu a o nutnosti používání vhodných antikoncepčních opatření.
- Během léčby nirogacestatem je třeba zvážit provádění těhotenských testů u žen ve fertilním věku, které mají amenoreu.
- Mužským pacientům s partnerkami ve fertilním věku má být doporučeno, aby byly používány vysoce účinné metody antikoncepce během léčby nirogacestatem a ještě po dobu 1 týdne po podání poslední dávky.
- Pacientkám musí být doporučeno, aby okamžitě informovaly svého lékaře, pokud mají podezření, že jsou těhotné.
- Pacientům musí být předána karta pacienta

Karta pacienta:

Karta pacienta by měla obsahovat následující klíčové informace:

- Nirogacestat může způsobit poškození embrya/plodu, včetně ztráty plodu, pokud je užíván během těhotenství.
- Pacientky ve fertilním věku a mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby nirogacestatem a ještě po dobu 1 týdne po podání poslední dávky používat vysoce účinné metody antikoncepce.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět, nebo muž s partnerkou, která může otěhotnět, musíte používat alespoň jednu vysoce účinnou metodu antikoncepce (například nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňující se formy antikoncepce, včetně bariérové metody.
- Pokud máte během léčby nirogacestatem podezření, že byste mohla být těhotná, ihned kontaktujte svého ošetřujícího onkologa. Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek nirogacestat užívat.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Žadatel je povinen vyvinout účinná opatření (tj. optimalizované složení, výrobní proces a/nebo kontrolní strategii) k zajištění, aby součet nečistot ASYM-136911 a ASYM-136912 nepřekročil limit AI 1,5 µg/den po celou dobu použitelnosti, a předložit příslušnou změnu k provedení změny (změn) a zabezpečení zpřísnění limitu specifikace pro uvolnění a dobu použitelnosti na NMT 1,5 µg/den v konečném přípravku.	3. čtvrtletí 2027
Má být předložena zpráva o pokroku.	3. čtvrtletí 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ogsiveo 50 mg potahované tablety
nirogacestat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žlut' SY (E 110). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
120 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Polkněte celé. Nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1932/001 120 potahovaných tablet
EU/1/25/1932/002 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ogsiveo 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ogsiveo 50 mg tablety
nirogacestat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a E 110, další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tableta
120 tablet
180 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Polkněte celé.
Nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1932/001 120 potahovaných tablet

EU/1/25/1932/002 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ogsiveo 100 mg potahované tablety
nirogacestat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žlut' SY (E 110). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Polkněte celé. Nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1932/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ogsiveo 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ogsiveo 100 mg potahované tablety
nirogacestat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ogsiveo 150 mg potahované tablety
nirogacestat

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a oranžovou žlut' SY (E 110). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Polkněte celé. Nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVAN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1932/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ogsiveo 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ogsiveo 150 mg potahované tablety
nirogacestat

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ogsiveo 50 mg potahované tablety
Ogsiveo 100 mg potahované tablety
Ogsiveo 150 mg potahované tablety
nirogacestat

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ogsiveo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ogsiveo užívat
3. Jak se přípravek Ogsiveo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ogsiveo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ogsiveo a k čemu se používá

Ogsiveo je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku nirogacestat, jež inhibuje (tlumí, potlačuje) bílkovinu nazývanou gama-sekretáza. Inhibitory gama-sekretázy léčí nádorové onemocnění tím, že zastavují aktivitu určitých bílkovin, které se podílejí na růstu nádorových buněk.

Přípravek Ogsiveo se používá u dospělých k léčbě postupujících desmoidních nádorů (nádorů měkkých tkání, které vznikají ve vazivové (pojivové) tkáni, obvykle na pažích, nohách nebo v oblasti břicha, a které se nešíří do jiných částí těla). Používá se u dospělých pacientů, kteří vyžadují léčbu podávanou ústy nebo injekčně (systémovou terapii).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ogsiveo užívat

Neužívejte přípravek Ogsiveo:

- jestliže jste alergický(á) na nirogacestat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste těhotná (viz odstavec Těhotenství níže).
- pokud můžete otěhotnět a nepoužíváte vysoce účinnou antikoncepci (viz odstavec Antikoncepce – informace pro ženy a muže níže).
- pokud kojíte (viz odstavec Kojení níže).

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud se u Vás během užívání přípravku Ogsiveo vyskytne některý z následujících stavů (viz též bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

- **Pokud se u Vás objeví silný průjem nebo průjem trvající déle než dva dny**, který nereaguje na léčbu, přerušete užívání přípravku a neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc. Lékař Vám může léčbu přípravkem Ogsiveo dočasně přerušit, dokud se příznaky nezlepší, dát Vám jiné přípravky, snížit dávku nebo Vám doporučí zvýšit příjem tekutin.
- **Pokud se u Vás vyskytne vyrážka**, informujte co nejdříve svého lékaře nebo zdravotní sestru. Lékař Vám může předepsat lék na její léčbu, dočasně přerušit léčbu přípravkem Ogsiveo nebo snížit dávku.
- **Problémy s vaječníky.** Můžete zaznamenat příznaky, jako jsou návaly horka, noční pocení, vaginální suchost a změny menstruačního cyklu, včetně nepravidelné nebo zcela vynechané menstruace. Tyto nežádoucí účinky v naprosté většině případů vymizely u žen, které léčbu nadále užívaly, a u všech žen, které přípravek Ogsiveo vysadily.

Vyšetření:

- Lékař Vám během léčby bude provádět krevní testy, aby zkontroloval elektrolyty (sole) a jaterní funkce.
- **Nádory kůže.** U pacientů užívajících přípravek Ogsiveo byly hlášeny určité druhy nádorového onemocnění kůže, označované jako bazocelulární karcinom a spinocelulární karcinom. Lékař bude během léčby přípravkem Ogsiveo pravidelně kontrolovat stav Vaší kůže. Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete nových nebo měnících se kožních lézí, jako je malý bílý nebo tělově zbarvený hrbolek, šupinatá červená skvrna, otevřená rána nebo bradavice, na které se může snadno vytvořit strup (krusta) nebo může krváčet.

Děti a dospívající

Přípravek Ogsiveo nepodávejte dětem a dospívajícím do 18 let, protože bezpečnost a účinnost u této populace nebyla stanovena. Ogsiveo může mít negativní vliv na růst kostí u dětí, které stále rostou.

Další léčivé přípravky a přípravek Ogsiveo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které během léčby přípravkem Ogsiveo užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných léčivých přípravků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- klaritromycin, erythromycin –používané k léčbě bakteriálních infekcí
- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol – používané k léčbě závažných plísňových infekcí
- cyklosporin, takrolimus – používané se k prevenci odmítnutí transplantátu
- fostamatinib – používá se k léčbě nízkého počtu krevních destiček
- ritonavir, atazanavir, efavirenz a etravirin – používají se k léčbě infekce HIV/AIDS
- diltiazem – používá se k léčbě vysokého krevního tlaku a bolestí na hrudi
- hormonální antikoncepce (viz odstavec níže Antikoncepce – informace pro ženy a muže)
- rifampicin – používá se k léčbě tuberkulózy (TBC)
- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital – používané k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- midazolam – používá se při anestezii, ke zklidnění nebo ke snížení úzkosti
- digitoxin, dofetilid – používají se k léčbě srdečních onemocnění nebo k úpravě nepravidelného srdečního rytmu
- warfarin – používá se k ředění krve

- antacida (rychle působící léky obsahující minerály, jako je vápník, hořčík, hliník nebo hydrogenuhličitan (soda), které neutralizují žaludeční kyselinu) – tyto léky mohou ovlivnit vstřebávání přípravku Ogsiveo a snížit jeho účinnost. Užíjte přípravek Ogsiveo 2 hodiny před nebo 2 hodiny po užití antacida.
- blokátory H₂ (např. famotidin a cimetidin) a inhibitory protonové pumpy (např. omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol a rabeprazol) – používají se ke snížení tvorby kyseliny v žaludku. Tyto léky mohou narušit vstřebávání přípravku Ogsiveo a snížit jeho účinnost, a proto byste je během léčby přípravkem Ogsiveo neměl(a) užívat.

Přípravek Ogsiveo s jídlem a pitím

Během užívání přípravku Ogsiveo se vyhněte konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy, protože mohou zvýšit pravděpodobnost a/nebo závažnost nežádoucích účinků.

Těhotenství

Přípravek Ogsiveo neužívejte, pokud jste těhotná. Pokud můžete otěhotnět, lékař před zahájením léčby přípravkem Ogsiveo ověří, zda nejste těhotná. Během léčby budete také podstupovat těhotenské testy, pokud přestanete menstruovat nebo zaznamenáte neobvyklé krvácení. Máte-li podezření, že byste mohla být těhotná, neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Pokud jste těhotná, musíte užívání přípravku Ogsiveo ukončit. Užívání přípravku Ogsiveo během těhotenství může být škodlivé pro nenarozené dítě.

Antikoncepce – informace pro ženy a muže

Pokud jste žena, která může otěhotnět, nebo muž, jehož partnerka může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě 1 týden po užití poslední dávky používat alespoň jednu vysoce spolehlivou metodu antikoncepce (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě vzájemně se doplňující formy antikoncepce, včetně bariérové metody (např. kondom v kombinaci se spermicidem). Poradte se se svým lékařem o možnostech antikoncepce, které jsou pro Vás vhodné.

Kojení

Není známo, zda Ogsiveo přechází do mateřského mléka. Během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě 1 týden po poslední dávce nekojte.

Plodnost

Na základě výsledků studií na zvířatech může přípravek Ogsiveo narušit plodnost žen i mužů. Údaje o plodnosti u lidí nejsou k dispozici.

Ženy, které mohou otěhotnět, nesmí během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě 1 týden po užití poslední dávky darovat vajíčka (oocyty).

Muži během léčby přípravkem Ogsiveo a ještě 1 týden po užití poslední dávky nesmí darovat sperma.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ogsiveo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Únava a závratě se však mohou u pacientů užívajících nirogacestat vyskytnout, proto buďte opatrný(á), pokud tyto nežádoucí účinky zaznamenáte.

Přípravek Ogsiveo obsahuje laktózu

Přípravek Ogsiveo obsahuje laktózu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Ogsiveo obsahuje sodík

Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli). To znamená, že přípravek Ogsiveo je v podstatě bez sodíku.

Přípravek Ogsiveo obsahuje oranžovou žlut' SY (E 110)

Přípravek Ogsiveo obsahuje oranžovou žlut' SY (E 110), která může způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Ogsiveo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka přípravku je 150 mg dvakrát denně, jedna dávka ráno a jedna dávka večer.

Užívání přípravku Ogsiveo

- Tabletou spolkněte celou.
- Tabletou nelámejte, nedrťte ani nežvýkejte. Tabletou lze užít s jídlem nebo bez jídla.
- Během léčby přípravkem Ogsiveo nekonzumujte grapefruit ani grapefruitovou šťávu.
- Pokud Vám lékař předepsal antacida, užíjte přípravek Ogsiveo 2 hodiny před nebo 2 hodiny po užití antacida (viz bod 2 „Další léčivé přípravky a Ogsiveo“).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ogsiveo, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Můžete zaznamenat průjem, pocit na zvracení, zvracení a krvácení z nosu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ogsiveo

Vynechte zapomenutou dávku a užíjte další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

- **Pokud se u Vás objeví silný průjem nebo průjem, který trvá déle než dva dny a nereaguje na léčbu, přestaňte přípravek užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.** Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob).
- **Pokud se u Vás objeví vyrážka, malé bolestivé bulky v tříslech, podpaží, na hýždích nebo pod prsy, nebo pupínky kolem kořínek chloupků nebo vlasů, co nejdříve informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.** Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pocit na zvracení
- vředy nebo bolest v ústech (zánět sliznice dutiny ústní)
- sucho v ústech
- suchá kůže
- svědění (pruritus)
- vypadávání vlasů (alopecie)
- zánět vlasových folikulů (folikulitida)
- nízké hladiny fosfátu (hypofosfatemie) a draslíku v krvi (hypokalemie)
- bolest hlavy
- závratě
- změny hladiny bílkovin (proteinurie) a cukru v moči (glykosurie)
- zvýšený počet určitého druhu bílých krvinek (eozinofilie)

- abnormální laboratorní hodnoty jaterních funkcí (zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST))
- problémy s vaječníky, jako jsou návaly horka, noční pocení, vaginální suchost a změny menstruačního cyklu, včetně nepravidelné nebo chybějící menstruace (toxické poškození vaječníků)
- kašel
- infekce horních cest dýchacích (nosu a krku)
- dušnost (dyspnoe)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- únava
- příznaky podobné chřipce (chřipkovité onemocnění)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- bolestivé kožní onemocnění, které způsobuje bulky a abscesy v oblastech s potními žlázami, jako jsou třísla a podpaží (hidradenitida)
- nádorové onemocnění kůže (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom). Příznaky mohou zahrnovat malý bílý nebo tělový hrbolek, šupinaté červené ložisko, otevřenou ránu nebo bradavici, na které se může snadno vytvořit strup (krusta) nebo může krváčet.
- problémy s ledvinami (porucha ledvinových kanálků)
- zlomenina kostí
- záblesky světla před očima (fotopsie)
- pohyblivé se skvrny v zorném poli (sklivcové zákalky)
- suché oko

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- alergické reakce (přecitlivělost neboli hypersenzitivita)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ogsiveo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte tento přípravek při teplotě do 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ogsiveo obsahuje

Léčivou látkou je nirogacestat (ve formě nirogacestatu dihydrobromidu).

Ogsiveo 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

Ogsiveo 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

Ogsiveo 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg nirogacestatu (ve formě nirogacestat-dihydrobromidu).

Dalšími pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl karboxymethylškrobu a magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety: roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209), mastek (E 553b), oxid titaničitý (E 171), glycerol-monooctanodekanoát typ 1 (E 471), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203), hliníkový lak oranžové žluti (E 110), žlutý oxid železitý (E 172).

Viz bod 2 „Přípravek Ogsiveo obsahuje laktózu, sodík a oranžovou žlut' SY“.

Jak přípravek Ogsiveo vypadá a co obsahuje toto balení

Ogsiveo 50 mg potahované tablety

Ogsiveo 50 mg potahované tablety jsou kulaté a oranžové, na jedné straně mají vyraženo „50“ a jejich průměr je 8 mm. Tablety jsou baleny v lahvičce z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním, obsahující 120 nebo 180 tablet.

Ogsiveo 100 mg potahované tablety / Ogsiveo 150 mg potahované tablety

Ogsiveo 100 mg potahované tablety jsou kulaté a světle oranžové, na jedné straně mají vyraženo „100“ a jejich průměr je 10 mm.

Ogsiveo 150 mg potahované tablety jsou oválné a žlutooranžové, na jedné straně mají vyraženo „150“ a jejich rozměry jsou 8,5 x 17,5 mm.

Tablety jsou baleny v krabičkách obsahujících 56 potahovaných tablet v průhledných PVC/PVDC blistrech, 14 tablet v jednom blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemsko

Výrobce

MIAS Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House

Strand Road, Portmarnock

D13 WC83

Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.