

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 57,8 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película contiene amarillo ocaso FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 115,7 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película contiene amarillo ocaso FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 173,5 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido recubierto con película contiene amarillo ocaso FCF (E 110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color naranja, redondos y biconvexos de 8 mm de diámetro con la inscripción “50” en una cara.

Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color naranja claro y redondos de 10 mm de diámetro con la inscripción “100” en una cara.

Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo naranja y ovalados de 8,5 mm de ancho y 17,5 mm de largo con la inscripción “150” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ogsiveo en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con tumores desmoides progresivos que precisan tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Ogsiveo lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en la administración de tratamientos oncológicos.

Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de Ogsiveo dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche. No se debe exceder esta dosis.

Duración del tratamiento

Ogsiveo se debe administrar hasta la aparición de progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de Ogsiveo, los pacientes no deben tomar una dosis adicional. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis prescrita.

Ajustes de dosis por reacciones adversas

Las modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas seleccionadas se muestran en la Tabla 1.

Si se presentan otras reacciones adversas graves, o en caso de reacciones adversas potencialmente mortales, Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial. Ogsiveo solo se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día y únicamente tras considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de reaparición de la reacción adversa. Ogsiveo se debe suspender permanentemente en caso de reaparición de una reacción adversa grave o potencialmente mortal tras la reexposición a la dosis reducida.

Se deben modificar las dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los grados se definen conforme a la escala de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos):

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en los pacientes tratados con Ogsiveo

Reacción adversa	Acción recomendada
Diarrea	
Diarrea de grado 3 persistente durante ≥ 3 días a pesar del tratamiento médico máximo	Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
Reacciones alérgicas	
Foliculitis de grado 3	Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
Erupción maculopapular de grado 3	Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
Hidradenitis de grado 3	Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
Anomalías electrolíticas	
Hipofosfatemia de grado 3 persistente durante ≥ 7 días a pesar del tratamiento sustitutivo máximo	Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
Hipocalcemia de grado 3 a pesar del tratamiento sustitutivo máximo	Ogsiveo se debe suspender hasta que la reacción se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
Anomalías hepáticas	
Alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 a 5 veces el LSN	Ogsiveo se debe suspender hasta que la ALT, AST o ambas sean < 3 veces el LSN o se resuelvan al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día.
ALT o AST > 5 veces el LSN	Ogsiveo se debe suspender permanentemente.
Otras reacciones adversas	
Anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad graves	Ogsiveo se debe suspender permanentemente.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes que tienen 65 años o más.
Los datos clínicos en pacientes de 65 años o más son limitados.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
No se recomienda su administración en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ogsiveo en niños de 2 a 18 años. Ogsiveo no se debe utilizar en niños desde el nacimiento hasta menos de 2 años por posibles motivos de seguridad relacionados con el crecimiento estructural y funcional. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Ogsiveo se administra por vía oral.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Los comprimidos no se deben romper, masticar ni triturar, ya que actualmente no se dispone de datos que respalden otros métodos de administración.

Los pacientes deben evitar el consumo de pomelo y zumo de pomelo mientras estén tomando Ogsiveo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diarrea

Se han notificado casos de diarrea en pacientes que recibieron nirogacestat (ver sección 4.8). Los pacientes que experimenten diarrea durante el tratamiento con nirogacestat deben ser controlados y tratados con medicamentos antidiarreicos. En caso de diarrea de grado 3 que persista durante ≥ 3 días a pesar del tratamiento médico máximo, se debe suspender el uso de nirogacestat hasta que la diarrea se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar el tratamiento con 100 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se notificaron reacciones dermatológicas, incluidas erupción maculopapular, foliculitis e hidradenitis, en pacientes que recibieron nirogacestat (ver sección 4.8). Se debe supervisar a los pacientes durante el tratamiento por si presentaran reacciones dermatológicas y tratarlos según se indique clínicamente. En caso de reacciones dermatológicas de grado 3, se debe suspender el tratamiento con nirogacestat hasta que se resuelvan a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Toxicidad ovárica

Se notificó toxicidad ovárica en mujeres en edad fértil que recibieron nirogacestat (ver sección 4.8). La toxicidad ovárica, que se identifica por la aparición de niveles anormales de hormonas reproductivas o síntomas perimenopáusicos, se notificó en el 75 % de las mujeres en edad fértil que recibieron nirogacestat en el estudio DeFi. Se ha notificado que la toxicidad ovárica se resuelve en el 79 % de las mujeres en edad fértil durante el tratamiento. Se dispone de información de seguimiento de todas las 27 pacientes salvo de dos. Tras la interrupción del tratamiento, se notificó la resolución de la toxicidad ovárica en todas las mujeres en edad fértil de las que se dispone de datos (ver sección 4.8). Se desconocen los efectos de nirogacestat sobre la fertilidad humana. Según los resultados de los estudios en animales, la fertilidad femenina puede verse afectada. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo de toxicidad ovárica antes de iniciar el tratamiento con nirogacestat. Se debe vigilar a las pacientes para detectar cambios en la regularidad del ciclo menstrual o la aparición de síntomas de deficiencia estrogénica como, por ejemplo, sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal.

Anomalías electrolíticas

Se notificaron anomalías electrolíticas, incluidas hipofosfatemia e hipocalemia, en pacientes que recibieron nirogacestat (ver sección 4.8). Los niveles de fosfato y potasio se deben controlar regularmente y, en caso necesario, suplementar. En caso de hipofosfatemia de grado 3 que persista durante ≥ 7 días a pesar del tratamiento sustitutivo máximo, se debe suspender el uso de nirogacestat hasta que se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.2). En caso de hipocalemia de grado 3 de cualquier duración a pesar del tratamiento sustitutivo máximo, se debe suspender el uso de nirogacestat hasta que se resuelva a grado ≤ 1 o al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día (ver sección 4.2).

Anomalías hepáticas

Se notificaron elevaciones de ALT o AST en pacientes que recibieron nirogacestat (ver sección 4.8). Se deben hacer pruebas de función hepática con regularidad. En el caso de ALT o AST ≥ 3 a 5 veces el LSN, nirogacestat se debe suspender hasta que la ALT, AST o ambas sean < 3 veces el LSN o se resuelvan al valor inicial y, a continuación, se debe reiniciar a una dosis de 100 mg dos veces al día. En el caso de ALT o AST 5 veces el LSN, nirogacestat se debe suspenderse permanentemente (ver sección 4.2).

Cánceres de piel no melanoma

Se notificaron cánceres de piel no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas) en pacientes que recibieron nirogacestat (ver sección 4.8). Se deben hacer exploraciones dermatológicas antes de iniciar el tratamiento con nirogacestat y de forma rutinaria durante el tratamiento con nirogacestat. Los casos se deben tratar de acuerdo con las prácticas clínicas y los pacientes pueden continuar el tratamiento con nirogacestat sin necesidad de ajustar la dosis.

Toxicidad embriofetal - Anticoncepción en hombres y mujeres

Nirogacestat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.3). Se debe informar a las pacientes sobre el posible riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con nirogacestat. Se debe considerar hacer pruebas de embarazo durante el tratamiento con nirogacestat a las mujeres en edad fértil que presenten amenorrea. Las mujeres en edad fértil que reciban nirogacestat deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con nirogacestat y durante 1 semana después de la última dosis de nirogacestat (ver sección 4.6). Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen inmediatamente a su profesional sanitario si están embarazadas o lo sospechan, y deben dejar de tomar nirogacestat si se quedan embarazadas.

Se debe advertir a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con nirogacestat y durante 1 semana después de la última dosis de nirogacestat (ver sección 4.6).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa (ver las secciones 2 y 6.1). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene amarillo oca FCF (E 110) (ver las secciones 2 y 6.1), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Cada comprimido recubierto con película contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente “exento de sodio” (ver sección 6.1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Nirogacestat se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp).

Agentes que pueden aumentar las concentraciones séricas de nirogacestat

Efecto de los inhibidores moderados y potentes del CYP3A4

En un estudio clínico, la administración concomitante de itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4 e inhibidor de la P-gp) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de nirogacestat en 2,5 veces y el AUC en 8,2 veces. Asimismo, se prevén aumentos clínicamente relevantes en la exposición tras la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4.

Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, ketoconazol oral, itraconazol) e inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., eritromicina y fluconazol).

Se deben considerar medicamentos concomitantes alternativos con inhibición nula o mínima del CYP3A4. Si no se dispone de alternativas terapéuticas, Ogsiveo se debe interrumpir inmediatamente mientras se esté administrando un inhibidor potente o moderado del CYP3A4.

Los pacientes deben evitar el consumo de pomelo y zumo de pomelo cuando tomen Ogsiveo, ya que incluyen inhibidores del CYP3A4 (ver sección 4.2).

Agentes que pueden disminuir las concentraciones séricas de nirogacestat

Efecto de los inductores potentes y moderados del CYP3A4

Los efectos de los inductores del CYP3A4 sobre la exposición a nirogacestat no se han evaluado en ningún estudio clínico. Se prevé que los inductores moderados y potentes den lugar a disminuciones clínicamente relevantes en la exposición de nirogacestat que podrían llevar a una reducción de la eficacia. Por lo tanto, se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fenobarbital y hierba de San Juan) e inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., efavirenz y etravirina). En aquellos pacientes para los que estén indicados los inductores del CYP3A4, se deben seleccionar otros agentes con menor potencial de inducción enzimática.

Efecto de los agentes reductores de ácidos

Nirogacestat tiene una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad sustancialmente reducida a pH superiores a 6,0. Los efectos de los agentes reductores de ácidos (es decir, antagonistas de los receptores H₂, inhibidores de la bomba de protones y antiácidos) sobre la exposición a nirogacestat no se han evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, la administración conjunta de estos medicamentos puede reducir la biodisponibilidad de nirogacestat. No se recomienda el uso concomitante de Ogsiveo con inhibidores de la bomba de protones ni con antihistamínicos H₂. Sin embargo, si no se puede evitar el uso concomitante con agentes reductores de ácidos, Ogsiveo se puede alternar con antiácidos administrando Ogsiveo 2 horas antes o 2 horas después del uso de antiácidos.

Efectos de nirogacestat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos del CYP

Un estudio de interacción farmacológica llevado a cabo en voluntarios sanos en el que se investigaron los efectos de dosis múltiples de nirogacestat a una dosis de 95 mg una vez al día sobre la exposición de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4, dio como resultado un aumento de 1,3 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ de midazolam y un aumento de 1,6 veces en el AUC de midazolam. No se ha estudiado el efecto de la dosis clínica de nirogacestat (150 mg dos veces al día) sobre la exposición a midazolam y puede ser diferente. Ogsiveo no se debe administrar junto con sustratos del CYP3A4 que tengan índices terapéuticos estrechos (p. ej., ciclosporina, tacrólimus, digitoxina, warfarina, carbamazepina).

Dado que no se ha llevado a cabo ningún estudio que investigue el efecto de nirogacestat sobre la exposición a anticonceptivos esteroideos sistémicos, se desconoce si nirogacestat reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver sección 4.6).

Los estudios *in vitro* mostraron que nirogacestat puede inducir CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6, por lo que existe el riesgo de que nirogacestat pueda provocar una disminución de la exposición de los sustratos de estas enzimas. Cuando se administren sustratos del CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6 con Ogsiveo, se debe realizar una evaluación de la disminución de la eficacia del sustrato y puede ser necesario un ajuste de la dosis del sustrato para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sistemas transportadores de fármacos

Un estudio de interacción farmacológica de dosis única demostró que nirogacestat no afectaba a la exposición de dabigatrán, un sustrato de la P-gp, lo que respalda la ausencia de inhibición clínicamente significativa de la P-gp por nirogacestat.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil y a los hombres con parejas en edad fértil que eviten el embarazo durante el tratamiento con Ogsiveo (ver sección 4.4).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Ogsiveo y durante 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.4). Se desconoce si nirogacestat reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Se debe aconsejar a las pacientes que utilicen al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (p. ej., un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios incluido un método de barrera durante el tratamiento con Ogsiveo y durante 1 semana después de la última dosis de Ogsiveo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen inmediatamente a su profesional sanitario si están embarazadas o lo sospechan, y deben dejar de tomar Ogsiveo si se quedan embarazadas. Las mujeres en edad fértil no deben donar óvulos (ovocitos) durante el tratamiento con Ogsiveo ni durante 1 semana después de la última dosis de Ogsiveo.

Los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con Ogsiveo y durante 1 semana después de la última dosis de Ogsiveo (ver sección 4.4). Los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento con Ogsiveo ni durante 1 semana después de la última dosis de Ogsiveo.

Embarazo

Según los resultados de los estudios en animales y su mecanismo de acción, Ogsiveo puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Ogsiveo está contraindicado en mujeres embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.3). Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con Ogsiveo. Se debe considerar hacer pruebas de embarazo durante el tratamiento con Ogsiveo a las mujeres en edad fértil con amenorrea. Se debe advertir a las pacientes sobre el riesgo potencial para el feto. Si una paciente se queda embarazada mientras toma Ogsiveo, se debe suspender el tratamiento. En el estudio DeFi se notificó un aborto espontáneo en una mujer que concibió mientras recibía nirogacestat.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la presencia de nirogacestat o sus metabolitos en la leche humana o animal ni sobre sus efectos en el lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Ogsiveo ni durante 1 semana después de la última dosis de Ogsiveo (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos. Se desconoce el efecto de Ogsiveo sobre la fertilidad en humanos. Según los resultados de los estudios en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ogsiveo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Dado que pueden aparecer fatiga y mareo en pacientes que toman nirogacestat (ver sección 4.8), los pacientes que experimenten estas reacciones adversas deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea (85 %), erupción (65 %), toxicidad ovárica en mujeres en edad fértil (60 %), náuseas (59 %), fatiga (50 %), hipofosfatemia (50 %), cefalea (40 %) y estomatitis (40 %).

La reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue la toxicidad ovárica (menopausia prematura, 3 %). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron diarrea (16 %) e hipofosfatemia (13 %).

La suspensión definitiva del tratamiento con nirogacestat debido a una reacción adversa se produjo en el 19 % de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron diarrea (5 %), toxicidad ovárica (5 %) y ALT elevada (3 %).

La frecuencia de interrupción de la dosis de nirogacestat debido a reacciones adversas fue del 59 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron diarrea (11 %), erupción maculopapular {2}(10 %), hipofosfatemia (6 %) y náuseas (5 %).

La frecuencia de reducción de la dosis de nirogacestat debido a reacciones adversas fue del 44 %. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una reducción de la dosis fueron diarrea (9 %), erupción maculopapular (6 %), estomatitis (3 %) e hipofosfatemia (3 %).

Tabla de reacciones adversas

A menos que se indique lo contrario, las frecuencias de las reacciones adversas se basan en las frecuencias de reacciones adversas por cualquier causa identificadas en 88 pacientes expuestos a 150 mg de nirogacestat 2 veces al día durante una mediana de duración de 21,5 meses en los estudios clínicos.

Las reacciones adversas se clasifican por orden de frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Todos los grados	Grado 3-4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Estomatitis ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Boca seca	Muy frecuentes	--
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^b	Muy frecuentes	Frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes	--
	Foliculitis	Muy frecuentes	Frecuentes
	Hidradenitis	Frecuentes	Frecuentes
	Piel seca	Muy frecuentes	--
	Prurito	Muy frecuentes	--
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma basocelular	Frecuentes	--
	Carcinoma de células escamosas ^c	Frecuentes	--
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Hipocalcemia	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	--
	Mareo	Muy frecuentes	--
Exploraciones complementarias	Proteinuria	Muy frecuentes	--
	Glucosuria	Muy frecuentes	--
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eosinofilia	Muy frecuentes	--
Trastornos renales y urinarios	Trastorno tubular renal	Frecuentes	--

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Fractura ósea ^d	Frecuentes	--
	ALT elevada	Muy frecuentes	Frecuentes
	AST elevada	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Toxicidad ovárica ^e	Muy frecuentes	--
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes	--
	Infección del tracto respiratorio superior ^f	Muy frecuentes	--
	Disnea	Muy frecuentes	--
	Epistaxis	Muy frecuentes	--
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	Frecuentes
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuentes	--

^a La estomatitis incluye estomatitis, ulceración de la boca, dolor oral y dolor orofaríngeo.

^b La erupción incluye erupción maculopapular, dermatitis acneiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción prurítica y erupción papular.

^c El carcinoma de células escamosas incluye carcinoma de células escamosas de la piel y carcinoma de células escamosas.

^d La fractura ósea incluye fractura, fractura del pie, fractura de la mano, fractura de radio, fractura de cadera y fractura de costilla.

^e La toxicidad ovárica incluye insuficiencia ovárica, menopausia prematura, amenorrea, oligomenorrea, menstruación irregular, dismenorrea, sangrado menstrual abundante, sequedad vulvovaginal, sofocos, disminución de la hormona antimülleriana (AMH) y aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH). h

^f La infección del tracto respiratorio superior (ITRS) incluye ITRS, ITRS vírica, sinusitis aguda y sinusitis.

-- Representa que no se notificó ningún caso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos descritos a continuación reflejan los resultados del estudio DeFi de fase III aleatorizado y doble ciego llevado a cabo en pacientes con tumores desmoides tratados con 150 mg de nirogacestat dos veces al día (N = 69) o placebo (N = 72) dos veces al día.

Diarrea

En la fase doble ciego del estudio DeFi, se notificó diarrea en el 84 % de los pacientes que recibieron nirogacestat frente al 35 % de los pacientes que recibieron placebo. Se produjeron acontecimientos de grado 3 en el 16 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). La diarrea de grado ≤2 se resolvió en el 74 % de los pacientes que continuaron en tratamiento con nirogacestat. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de diarrea en los pacientes que recibieron nirogacestat fue de 9 días (intervalo de 2 a 234 días). La diarrea condujo a una reducción de la dosis y a la interrupción del tratamiento en el 10 % y 7 % de los pacientes que recibieron nirogacestat, respectivamente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En la fase doble ciego del estudio DeFi, se notificaron reacciones dermatológicas con mayor incidencia en los pacientes que recibieron nirogacestat que en los que recibieron placebo; incluidas erupción maculopapular (32 % frente al 6 %), hidradenitis (9 % frente al 0 %) y foliculitis (13% frente al 0 %) (ver sección 4.4). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los acontecimientos de erupción fue de 22 días (intervalo de 2 a 603 días). Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo dieron lugar a una reducción de la dosis en el 9 % de los pacientes que recibieron nirogacestat, incluidas erupción maculopapular en el 4 % e hidradenitis en el 3 %. La erupción maculopapular condujo a la interrupción del tratamiento en el 1 %.

Toxicidad ovárica

En la fase doble ciego del estudio DeFi, el 75 % de las mujeres en edad fértil que recibieron nirogacestat notificaron toxicidad ovárica (definida como insuficiencia ovárica, menopausia prematura, amenorrea, oligomenorrea y menopausia) en comparación con ninguna paciente en el grupo de placebo. Hubo tres casos de reacciones adversas graves de toxicidad ovárica, todos ellos de menopausia prematura, lo que representaba el 11 % de todas las participantes que notificaron toxicidad ovárica. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de toxicidad ovárica fue de 8,9 semanas (intervalo de 1 día a 54 semanas), y la mediana de la duración global fue de 18,9 semanas (intervalo de 11 días a 215 semanas). Se ha notificado que la toxicidad ovárica se resuelve en el 79 % de las mujeres en edad fértil durante el tratamiento. Se dispone de información de seguimiento de todas las 27 pacientes salvo de dos. Tras la interrupción del tratamiento, se notificó la resolución de la toxicidad ovárica en todas las mujeres en edad fértil de las que se dispone de datos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución tras la interrupción del tratamiento con nirogacestat fue de 10,9 semanas (intervalo de 4 a 18 semanas). Se desconocen los efectos de nirogacestat sobre la fertilidad (ver sección 4.4). Se identificó una relación exposición-respuesta entre nirogacestat y los niveles séricos de la hormona foliculoestimulante (FSH), con un aumento lineal de la FSH al aumentar las concentraciones séricas de nirogacestat.

Anomalías electrolíticas

Se notificaron anomalías electrolíticas en pacientes que recibieron nirogacestat en la fase doble ciego del estudio DeFi, incluidas hipofosfatemia (43 %) e hipocalemia (12 %), en comparación con el 7 % y el 1 %, respectivamente, en pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de hipofosfatemia e hipocalemia fue de 15 días (intervalo de 1 a 833 días) y 15 días (intervalo de 1 a 57 días), respectivamente. Se produjeron acontecimientos de hipofosfatemia e hipocalemia de grado 3 en el 3 % de los pacientes que recibieron nirogacestat en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo (ver sección 4.4). La hipofosfatemia y la hipocalemia dieron lugar a una reducción de la dosis en el 4 % y el 1 % de los pacientes que recibieron nirogacestat, respectivamente. La hipofosfatemia condujo a la interrupción de la dosis en el 1 % de los pacientes que recibieron nirogacestat.

Anomalías hepáticas

Se notificaron elevaciones de ALT y AST en el 19 % y el 17 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron nirogacestat en la fase doble ciego del estudio DeFi, en comparación con el 8 % y el 11 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de elevaciones de ALT y AST fue de 22 días (intervalo de ALT de 8 a 924 días; intervalo de AST de 1 a 1023 días). Se produjeron elevaciones de ALT y AST de grado 3 (>5 veces el LSN) en el 3 % de los pacientes tratados con nirogacestat en comparación con el 1 % en el grupo de placebo (ver sección 4.4). Las elevaciones de ALT y AST dieron lugar a una reducción de la dosis en el 1 % de los pacientes tratados con nirogacestat. Las elevaciones de ALT y AST condujeron a la interrupción de la dosis en el 4 % y el 3 % de los pacientes que recibieron nirogacestat, respectivamente.

Cánceres de piel no melanoma

En la fase doble ciego del estudio DeFi se notificaron cánceres de piel no melanoma con una incidencia mayor en los pacientes que recibieron nirogacestat que en los que recibieron placebo, incluidos carcinoma de células escamosas (3 % frente al 0 %) y carcinoma basocelular (1 % frente al 0 %), con un paciente que notificó ambos tipos de cáncer de piel no melanoma (ver sección 4.4). Se notificaron otros dos casos de cáncer de piel no melanoma fuera de la fase doble ciego del estudio DeFi.

Efecto en el túbulo renal proximal

Se observó glucosuria y proteinuria en el 52 % y el 46 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron nirogacestat en la fase doble ciego del estudio DeFi, en comparación con el 1 % y el 39 %, respectivamente, en los pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de glucosuria y proteinuria fue de 85 días (intervalo de 55 a 600 días) y 72 días (intervalo de

38 a 937 días), respectivamente. Un paciente en el estudio DeFi notificó trastorno tubular renal con aumento de la excreción urinaria de ácido úrico, glucosa y fosfato, pero no presentó un exceso de excreción de proteínas de bajo peso molecular (β_2 -microglobulina) ni ningún cambio en la función renal. Este acontecimiento se trató con una reducción de la dosis.

Fractura ósea

En la fase doble ciego del estudio DeFi, se notificaron fracturas óseas en el 6 % de los pacientes que recibieron nirogacestat en comparación con ningún paciente en el grupo de placebo. Todos los casos de fractura ósea fueron no graves y de grado 1 o 2. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de fractura ósea en pacientes tratados con nirogacestat fue de 125 días (intervalo de 1 a 739 días). Los acontecimientos de fractura ósea no dieron lugar a la reducción de la dosis ni a la interrupción del tratamiento en ningún paciente que recibiera nirogacestat.

Población pediátrica

La alteración epifisaria, que se manifiesta como un ensanchamiento del cartílago de crecimiento epifisario, se notificó en 4 de los 26 (15 %) pacientes pediátricos con cartílagos de crecimiento abiertos tratados con nirogacestat fuera del estudio DeFi. Los acontecimientos incluyeron epifisiólisis, fractura de cadera, alteración epifisaria y osteonecrosis. Los 4 pacientes pediátricos tenían entre 11 y 12 años de edad. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

Se espera que los síntomas de sobredosis con Ogsiveo sean una extensión de sus acciones farmacológicas y pueden incluir diarrea, náuseas, vómitos, hipofosfatemia, elevación de las transaminasas y epistaxis.

Tratamiento de la sobredosis

Debido al elevado nivel de unión a proteínas, no se espera que Ogsiveo sea dializable en pacientes con niveles normales de proteínas séricas. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Ogsiveo e iniciar medidas de apoyo generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX81

Mecanismo de acción

Nirogacestat es un inhibidor reversible no competitivo de la gamma-secretasa que bloquea la activación proteolítica del receptor Notch.

Electrofisiología cardiaca

Los efectos de la concentración de nirogacestat sobre la prolongación del intervalo QTc se predijeron mediante un análisis basado en modelos. Los intervalos de confianza del 90 % para el cambio medio previsto en el QTcF fueron inferiores a 10 ms a la $C_{\text{máx}}$ esperada a dosis supraterapéuticas. Por lo tanto, no se asocia ninguna prolongación clínicamente significativa del intervalo QTcF con la dosis terapéutica de Ogsiveo.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio DeFi fue un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con tumores desmoides progresivos. Fueron elegibles los pacientes con tumores desmoides histológicamente confirmados que habían progresado ≥ 20 % según RECIST v1.1 en los 12 meses siguientes a la selección y en los que la enfermedad progresiva continuada no suponía un riesgo significativo inmediato para el paciente. La aleatorización se estratificó según la localización o localizaciones del tumor diana (intrabdominal o extrabdominal). Las pacientes con múltiples tumores diana localizados tanto en la zona intraabdominal como extrabdominal se clasificaron como intrabdominales. Los pacientes recibieron 150 mg de nirogacestat o placebo por vía oral dos veces al día en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad, muerte o toxicidad inaceptable. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La progresión se determinó radiográficamente utilizando RECIST v1.1 mediante una revisión central ciega e independiente de las imágenes, o según la evaluación clínica del investigador y calificada mediante una revisión central ciega e independiente, o por la muerte debida a cualquier causa. Entre las variables de eficacia adicionales se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), el cambio con respecto al valor basal en el dolor en el ciclo 10, el cambio con respecto al valor basal en la gravedad de los síntomas específicos del tumor desmoide en el ciclo 10, el cambio con respecto al valor basal en la capacidad funcional y el funcionamiento físico en el ciclo 10 y el cambio con respecto al valor basal en la calidad de vida general en el ciclo 10. El dolor se midió según la media de 7 días del ítem n.º 3 (es decir, peor dolor) de la edición corta del cuestionario breve del dolor (BPI). La gravedad de los síntomas específicos del tumor desmoide y el funcionamiento físico se midieron mediante la escala *GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale* (GODDESS).

Se aleatorizó a un total de 142 pacientes: 70 a nirogacestat y 72 a placebo. En general, la mediana de edad era de 34 años (intervalo de 18 a 76); el 4 % tenían 65 años o más; el 65 % eran mujeres; el 83 % eran de raza blanca, el 6 % de raza negra, el 3 % de raza asiática y el 8 % de otras razas; el 73 % tenían un estado funcional (EF) ECOG de 0, el 27 % tenían un EF ECOG de 1 y <1 % tenían un EF ECOG de 2. El 23 % de los pacientes tenían enfermedad intrabdominal o enfermedad intra y extrabdominal, y el 77 % solo tenían enfermedad extrabdominal. El 41 % de los pacientes tenían enfermedad multifocal y el 59 % tenían enfermedad focal única. De los 105 pacientes con estado de mutación tumoral somática conocida, el 81 % tenían una mutación CTNNB1 y el 21 % tenían una mutación APC. El 17 % de los pacientes tenían antecedentes familiares de poliposis adenomatosa familiar (PAF). El 23 % de los pacientes no habían recibido tratamiento previo y el 44 % habían recibido ≥ 3 líneas de tratamiento previas. El tratamiento previo incluía tratamiento sistémico (61 %), cirugía (53 %) y radioterapia (23 %). El 36 % de los pacientes habían sido tratados previamente con quimioterapia y el 33 % con un inhibidor de la tirosina cinasa. El 50 % tenían una puntuación ≥ 2 en el ítem 3 (peor dolor) de la edición corta del BPI al inicio del estudio.

A continuación se presentan los resultados de eficacia de la población ITT, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Las mejoras en la SLP y la TRO fueron favorables a nirogacestat independientemente de las características basales como, por ejemplo, la localización del tumor y el tipo de tratamientos previos.

Tabla 3: Resultados de eficacia en pacientes con tumores desmoides progresivos según RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Supervivencia libre de progresión		
Número (%) de pacientes con acontecimientos	12 (17)	37 (51)
Progresión radiográfica ^a	11 (16)	30 (42)
Progresión clínica ^a	1 (1)	6 (8)
Muerte	0	1 (1)
Mediana, meses (IC del 95 %) ^b	NA (NA, NA)	15,1 (8,4; NA)
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,29 (0,15; 0,55)	
valor p ^c	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva ^a		
TRO, n (%)	29 (41)	6 (8)
IC del 95 % ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
RC	5 (7)	0
RP	24 (34)	6 (8)
valor p ^e	<0,001	

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; TRO: tasa de respuesta objetiva; RP: respuesta parcial; NA: No alcanzada

^a Evaluada mediante una revisión central ciega independiente.

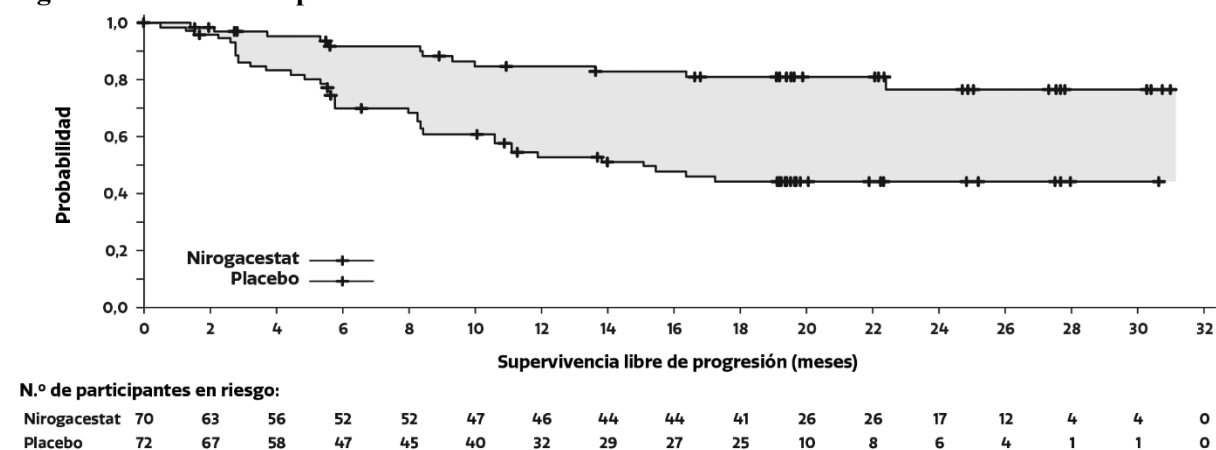
^b Obtenida mediante el método de Kaplan-Meier.

^c El valor p procedía de una prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

^d Obtenido mediante el método exacto basado en la distribución binomial.

^e El valor p procedía de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP



Nota: La mediana y los intervalos de confianza del 95 % se estimaron a partir del método de Kaplan-Meier. Debido al escaso número de acontecimientos en el grupo de nirogacestat, no fue posible calcular el estimador de Kaplan-Meier de la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión.

Resultados percibidos por los pacientes (RPP)

Los resultados de la SLP se vieron respaldados por el cambio con respecto al valor inicial del peor dolor notificado por el paciente, que favoreció al grupo de nirogacestat en el ciclo 10 (-1,6 frente a -0,2; diferencia de medias de mínimos cuadrados: -1,3; intervalo de confianza del 95 %: -2,1 a -0,6; $p < 0,001$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ogsiveo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del sarcoma de partes blandas. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de nirogacestat se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de nirogacestat tras la administración oral es de aproximadamente un 19,2 % (intervalo: 16,2 % a 24,3 %).

Distribución

La relación sangre-plasma de nirogacestat se estima en aproximadamente 0,5 en humanos. La unión a proteínas séricas es aproximadamente del 99,6 % *in vitro*. Nirogacestat se une fuertemente tanto a la albúmina sérica humana como a la α -1-glicoproteína ácida, aunque con mayor afinidad por esta última. Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen aparente de distribución oral de nirogacestat en pacientes con tumores desmoides se estimó en 1430 l.

Biotransformación

Nirogacestat se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP3A4. El conocimiento de los metabolitos principales o activos *in vivo* no es exhaustivo debido a las limitaciones a la hora de detectar metabolitos no radiomarcados. Se han detectado numerosos metabolitos menores en la circulación y las excreciones.

Eliminación

Tras una dosis oral única de nirogacestat radiomarcado en sujetos sanos, aproximadamente el 65 % de la dosis se recupera en los 13 días siguientes a la administración; el 38 % se elimina en las heces, el 17 % se elimina en la orina y el 10 % del marcador recuperado se encuentra en el aire espirado. La presencia de nirogacestat inalterado en la orina representa menos del 0,01 % y en las heces menos del 0,5 % de la dosis administrada.

El análisis farmacocinético poblacional en la población con tumores desmoides estima una semivida de eliminación terminal aparente de aproximadamente 23 horas. El aclaramiento sistémico oral aparente es de aproximadamente 45 l/h.

Linealidad/No linealidad

La exposición a nirogacestat aumenta con el aumento escalonado de las dosis únicas y repetidas, con incrementos proporcionales en el intervalo de dosis de 50 a 150 mg.

Las condiciones en estado estacionario se alcanzan aproximadamente 7 días después de la administración repetida. El análisis farmacocinético poblacional estima una proporción de acumulación de aproximadamente 1,5 en pacientes con tumores desmoides.

Poblaciones especiales

Efectos de la insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de nirogacestat en pacientes con insuficiencia hepática (IH) moderada según la clasificación de Child-Pugh. La exposición total a nirogacestat (AUC) no se vio afectada por la insuficiencia hepática moderada, pero la exposición máxima ($C_{\text{máx}}$) se redujo en un 28 % con un volumen de distribución mayor y una semivida más larga.

Efectos de la insuficiencia renal

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de nirogacestat no se han evaluado en ningún estudio clínico específico. En un modelo farmacocinético poblacional, no se observó ninguna relación clínicamente significativa entre las pruebas funcionales renales y la farmacocinética de nirogacestat. Hubo dos sujetos con insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente, de los 335 sujetos incluidos en el análisis farmacocinético poblacional. No se incluyeron sujetos con insuficiencia renal grave en el análisis farmacocinético poblacional.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, la mayoría de las toxicidades se asociaron a la inhibición de la gamma-secretasa. Los efectos incluyeron atrofia ovárica, alteraciones del ciclo estral, disminución de la celularidad en el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal y disminución de la celularidad de los ganglios linfáticos mesentéricos. En el estudio con ratas, se observó un engrosamiento del cartílago de crecimiento. Asimismo, todos los niveles de dosis evaluados en el estudio con ratas mostraron nefropatía crónica progresiva, fosfolipidosis pulmonar y necrosis de las glándulas salivales de forma dependiente a la dosis. En el estudio con perros, se observaron efectos relacionados con el tratamiento en los intestinos, el bazo, la vesícula biliar, el hígado, los riñones, los testículos y los ovarios. En la mayoría de los perros, los hallazgos intestinales y hepáticos se asociaron a inflamación generalizada y cambios patológicos clínicos relacionados. No se identificó ningún NOAEL en los estudios de toxicidad oral de 3 meses de duración en ratas ni perros. La dosis más baja en el estudio con ratas fue de 5 mg/kg/día (dosis equivalente humana de 50 mg/día) y en el perro la dosis más baja fue de 2 mg/kg/día (dosis equivalente humana de 70 mg/día). Las exposiciones sistémicas también fueron inferiores a las exposiciones sistémicas humanas (AUC) con la administración de 150 mg de nirogacestat dos veces al día.

Carcinogenicidad

La vía de señalización de Notch parece tener una función tanto oncogénica como oncosupresora. El potencial carcinogénico de nirogacestat se evaluó en un estudio con ratones transgénicos rasH2 de 6 meses de duración. Se observó una mayor incidencia de hemangiosarcoma con la administración de dosis de hasta 100 mg/kg/día. Con dosis de 100 mg/kg/día, las exposiciones sistémicas (AUC) fueron inferiores (0,2 veces) a las de los seres humanos que recibieron 150 mg de nirogacestat dos veces al día. No se ha evaluado el potencial carcinogénico en ratas.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Nirogacestat redujo los índices de fertilidad en ratas macho y hembra, lo que se correlacionó con atrofia ovárica, reducción del peso de los testículos y disminución de la motilidad espermática y de los efectos sobre la morfología de los espermatozoides. Además, se produjeron pérdidas embrionarias tempranas en los estudios de fertilidad. En un estudio preliminar de desarrollo embrionario, nirogacestat indujo pérdida embrionaria significativa y relacionada con la dosis, reabsorciones tempranas y disminución del peso fetal en los embriones supervivientes. Estos efectos se produjeron a 20 mg/kg/día, dando lugar a exposiciones sistémicas inferiores (aproximadamente 0,45 veces) a las exposiciones humanas tras la administración de 150 mg de nirogacestat dos veces al día (ver sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Glicolato sódico de almidón
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Copolímero de injerto de alcohol polivinílico de macrogol (E 1209)
Talco (E 553b)
Dióxido de titanio (E 171)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo 1/mono/diglicéridos (E 471)
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E 1203)
Laca de aluminio amarillo ocase FCF/FD&C amarillo n.º 6 (E 133)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Frasco de HDPE con cierre a prueba de niños y precinto de inducción que contiene 120 o 180 comprimidos.

Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de PVC/PVDC transparente con tapa de aluminio que contienen 14 comprimidos. Un envase contiene 56 comprimidos en 4 blísteres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1932/001

EU/1/25/1932/002

EU/1/25/1932/003

EU/1/25/1932/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 de agosto de 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/EC y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de Ogsiveo (nirogacestat) en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El objetivo del programa educativo es minimizar la exposición intrauterina a Ogsiveo (nirogacestat) y el ulterior riesgo potencial de toxicidad embriofetal.

El TAC se asegurará de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice Ogsiveo (nirogacestat), todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir o los pacientes que vayan a utilizar Ogsiveo (nirogacestat) tengan acceso y/o reciban los siguientes materiales educativos:

- Material educativo para el médico.
- Tarjeta del paciente.

Material educativo para el médico:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto.
- Guía para profesionales sanitarios.

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos clave:

- Nirogacestat puede causar daño embriofetal, incluida muerte fetal, cuando se administra a una mujer embarazada.
- Nirogacestat está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos altamente efectivos.
- Se debe hacer una prueba de embarazo y ser negativa antes de iniciar el tratamiento con nirogacestat.
- Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con nirogacestat y durante 1 semana después de la última dosis de nirogacestat.
- Nirogacestat puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales.
- Se debe aconsejar a las pacientes que utilicen al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (p. ej., un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios incluido un método de barrera.
- Las pacientes en edad fértil deben ser informadas sobre el riesgo potencial de daño embriofetal y sobre el uso de medidas anticonceptivas adecuadas antes de iniciar el tratamiento con nirogacestat.
- Se debe considerar hacer pruebas de embarazo durante el tratamiento con nirogacestat a las mujeres en edad fértil que presenten amenorrea.
- Se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con nirogacestat y durante 1 semana después de la última dosis de nirogacestat.
- Se debe aconsejar a las pacientes que informen inmediatamente a su médico si sospechan que están embarazadas.
- Se debe entregar la tarjeta del paciente a los pacientes.

Tarjeta del paciente:

La tarjeta del paciente debe contener los siguientes elementos clave:

- Nirogacestat puede causar daño embriofetal, incluida muerte fetal, cuando se utiliza durante el embarazo.
- Las pacientes que sean mujeres en edad fértil, y los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil, tienen que utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con nirogacestat y durante 1 semana después de la última dosis.
- Si es una mujer que puede quedarse embarazada o un hombre con una pareja que puede quedarse embarazada, debe utilizar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (p. ej., un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios incluido un método de barrera.

- Si sospecha que puede estar embarazada durante el tratamiento con nirogacestat, póngase en contacto con su oncólogo inmediatamente. Si está embarazada, no debe tomar nirogacestat.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El solicitante debe desarrollar medidas eficaces (es decir, la optimización de la formulación, proceso de fabricación y/o estrategia de control) para garantizar que la suma de las impurezas de ASYM-136911 y ASYM-136912 no supere el límite de IA de 1,5 µg/día durante el periodo de validez y presentar la variación adecuada para implementar el (los) cambio(s) y ajustar el límite de especificación de la liberación y del periodo de validez a no más de 1,5 µg/día en el producto terminado.	3T 2027
Se debe presentar un informe de progreso.	T3 2026

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ogviseo 50 mg comprimidos recubiertos con película
nirogacestat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo ocazo FCF (E 110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
120 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar enteros. No romper, masticar ni triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1932/001 120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/25/1932/002 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ogsiveo 50 mg comprimidos
nirogacestat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y E 110; para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

comprimido
120 comprimidos
180 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Tragar enteros.
No romper, masticar ni triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SpringWorks Therapeutics

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1932/001 120 comprimidos recubiertos con película

EU/1/25/1932/002 180 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ogviseo 100 mg comprimidos recubiertos con película
nirogacestat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo ocazo FCF (E 110). Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar enteros. No romper, masticar ni triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1932/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ogviso 100 mg comprimidos recubiertos con película
nirogacestat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ogviseo 150 mg comprimidos recubiertos con película
nirogacestat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y amarillo ocazo FCF (E 110). Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
56 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar enteros. No romper, masticar ni triturar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1932/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ogviso 150 mg comprimidos recubiertos con película
nirogacestat

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película
Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película
Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película
nirogacestat

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ogsiveo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ogsiveo
3. Cómo tomar Ogsiveo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ogsiveo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ogsiveo y para qué se utiliza

Ogsiveo es un medicamento que contiene el principio activo nirogacestat que inhibe una proteína llamada gamma-secretasa. Los inhibidores de la gamma-secretasa tratan el cáncer deteniendo la actividad de determinadas proteínas que intervienen en el crecimiento de las células cancerosas.

Ogsiveo se utiliza en adultos para tratar tumores desmoides progresivos (tumores de los tejidos blandos que se forman en el tejido fibroso [conjuntivo], generalmente en los brazos, las piernas o el abdomen, y que no se extienden a otras zonas del cuerpo). Se utiliza en adultos que requieren tratamiento con un medicamento administrado por vía oral o inyectable (tratamiento sistémico).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ogsiveo

No tome Ogsiveo

- Si es alérgico a nirogacestat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada (ver sección «Embarazo» a continuación).
- Si se puede quedar embarazada y no está utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver sección «Anticoncepción en hombres y mujeres» a continuación).
- Si está en periodo de lactancia (ver sección «Lactancia» a continuación).

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o enfermero en caso de que presente alguno de los siguientes síntomas mientras está tomando Ogsiveo (ver también sección 4: Posibles efectos adversos).

- **Si tiene diarrea grave o diarrea que dura más de dos días** y no responde al tratamiento, deje de tomar el medicamento y acuda inmediatamente al médico. Su médico puede interrumpir el tratamiento con Ogsiveo hasta que sus síntomas mejoren, darle otros medicamentos, reducir la dosis o indicarle que beba más líquidos.
- **Si experimenta un sarpullido**, informe a su médico o enfermero cuanto antes. Su médico puede darle un medicamento para tratarlo, interrumpir el tratamiento con Ogsiveo o reducir la dosis.
- **Problemas en los ovarios.** Puede experimentar síntomas como sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal y cambios en el ciclo menstrual, incluidas reglas irregulares o ausencia de reglas. Estos efectos secundarios desaparecieron en la mayoría de las mujeres que seguían recibiendo tratamiento y en todas las mujeres que dejaron de tomar Ogsiveo.

Exámenes:

- Su médico le hará análisis de sangre para comprobar sus electrolitos (sales) y la función hepática durante el tratamiento.
- **Cánceres de piel.** Se han notificado ciertos tipos de cáncer de piel denominados carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas en pacientes que toman Ogsiveo. Su médico debe hacer exploraciones de su piel regularmente durante el tratamiento con Ogsiveo. Informe a su médico o enfermero si tiene lesiones cutáneas nuevas o cambiantes como, por ejemplo, pequeños bultos blancos o de color carne, una mancha roja escamosa, una llaga abierta o una verruga que puede formar costra o sangrar con facilidad.

Niños y adolescentes

No administre Ogsiveo a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población. Ogsiveo puede ser perjudicial para el crecimiento óseo en niños en edad de crecimiento.

Otros medicamentos y Ogsiveo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos a base de hierbas, mientras está usando Ogsiveo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Claritromicina o eritromicina (utilizadas para tratar infecciones bacterianas).
- Itraconazol, ketoconazol o fluconazol (utilizados para tratar infecciones fúngicas graves).
- Ciclosporina, tacrólimus (utilizados para prevenir el rechazo de trasplantes).
- Fostamatinib (utilizado para tratar el recuento bajo de plaquetas en sangre).
- Ritonavir, atazanavir efavirenz y etravirina (utilizados para tratar las infecciones por VIH/SIDA).
- Diltiazem (utilizado para tratar la hipertensión arterial y el dolor torácico).
- Anticonceptivos hormonales (método de regulación de la natalidad) (ver sección «Anticoncepción en hombres y mujeres» a continuación).
- Rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis [TB]).
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital (utilizados para tratar la epilepsia).
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión).
- Midazolam (utilizado para la anestesia, sedación o para disminuir la ansiedad).
- Digitoxina o dofetilida (utilizadas para tratar afecciones cardíacas o corregir latidos irregulares del corazón).

- Warfarina (utilizada para diluir la sangre).
- Antiácidos (medicamentos de acción corta que contienen minerales como, por ejemplo, calcio, magnesio, aluminio o bicarbonato que neutralizan el ácido del estómago). Estos medicamentos pueden interferir en la absorción de Ogsiveo y reducir su eficacia. Tome Ogsiveo 2 horas antes o 2 horas después de tomar el antiácido.
- Antagonistas de los receptores H₂ (como famotidina y cimetidina) e inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol), que se utilizan para reducir el ácido del estómago. Estos medicamentos pueden interferir en la absorción de Ogsiveo y reducir su eficacia, por lo que no debe tomarlos durante el tratamiento con Ogsiveo.

Toma de Ogsiveo con alimentos y bebidas

Evite el consumo de pomelo y zumo de pomelo cuando tome Ogsiveo, ya que puede aumentar la probabilidad y/o gravedad de los efectos secundarios.

Embarazo

No tome Ogsiveo si está embarazada. Si se puede quedar embarazada, su médico comprobará si lo está antes de iniciar el tratamiento con Ogsiveo. También se le harán pruebas de embarazo durante el tratamiento si ha dejado de tener la regla o tiene un sangrado menstrual inusual. Si sospecha que puede estar embarazada, informe a su médico o enfermero inmediatamente. Si está embarazada, debe dejar de tomar Ogsiveo. Ogsiveo puede dañar al feto si se toma durante el embarazo.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Si usted es una mujer que puede quedarse embarazada o un hombre con una pareja que puede quedarse embarazada, debe utilizar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (p. ej., un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios incluido un método de barrera (como preservativos en combinación con espermicida) durante el tratamiento con Ogsiveo y durante 1 semana después de la última dosis. Hable con su profesional sanitario sobre los métodos anticonceptivos más adecuados para usted.

Lactancia

Se desconoce si Ogsiveo se excreta en la leche materna. No dé el pecho durante el tratamiento con Ogsiveo ni durante 1 semana después de la última dosis.

Fertilidad

Según los resultados de los estudios en animales, el tratamiento con Ogsiveo puede afectar a la fertilidad en mujeres y hombres. No hay datos relativos a la fertilidad en humanos.

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas no deben donar óvulos (ovocitos) durante el tratamiento ni durante 1 semana después de la última dosis de Ogsiveo.

Los pacientes varones no deben donar espermia durante el tratamiento con Ogsiveo ni durante 1 semana después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Ogsiveo sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante; sin embargo, dado que pueden aparecer fatiga y mareo en pacientes que toman nirogacestat, tenga precaución si experimenta estos efectos secundarios.

Ogsiveo contiene lactosa

Ogsiveo contiene lactosa. Si su médico la ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Ogsiveo contiene sodio

Este comprimido recubierto con película contiene menos de 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar). Esto significa que Ogsiveo está esencialmente exento de sodio.

Ogsiveo contiene amarillo ocazo FCF (E 110)

Ogsiveo contiene amarillo ocazo FCF (E 110) que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

3. Cómo tomar Ogsiveo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

La dosis recomendada es de 150 mg que se deben tomar dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche.

Toma de Ogsiveo

- Trague los comprimidos enteros.
- No rompa, triture ni mastique el comprimido. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.
- Evite el consumo de pomelo y zumo de pomelo cuando tome Ogsiveo.
- Si su médico le ha indicado que tome un antiácido, tome Ogsiveo 2 horas antes o 2 horas después de tomar el antiácido (ver sección 2 «Otros medicamentos y Ogsiveo»).

Si toma más Ogsiveo del que debe

Si ha tomado más comprimidos de los que debe, consulte de inmediato con su médico, farmacéutico o enfermero. Puede presentar diarrea, náuseas, vómitos y sangrados nasales.

Si olvidó tomar Ogsiveo

Sáltese la dosis olvidada y tome su próxima dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- **Si tiene diarrea grave o diarrea que dura más de dos días y no responde al tratamiento, deje de tomar el medicamento y acuda inmediatamente al médico.** Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- **Si presenta un sarpullido, pequeños bultos dolorosos en la ingle, las axilas, las nalgas o debajo de los pechos, o granos alrededor de la base del pelo, informe inmediatamente a su médico o enfermero.** Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Otros efectos adversos

Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Náuseas
- Dolor o llagas en la boca (estomatitis)
- Boca seca
- Piel seca
- Picor (prurito)
- Pérdida de pelo (alopecia)

- Inflamación de los folículos pilosos (foliculitis)
- Niveles bajos de fosfato (hipofosfatemia) y de potasio (hipopotasemia) en los análisis de sangre
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Cambios en los niveles de proteínas (proteinuria) y de azúcar (glucosuria) en la orina
- Aumento del número de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia)
- Valores de laboratorio anormales para la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa [ALT], aumento de la aspartato aminotransferasa [AST])
- Problemas en los ovarios como sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal y cambios en el ciclo menstrual, incluidas reglas irregulares o ausencia de reglas (toxicidad ovárica)
- Tos
- Infección de las vías respiratorias superiores (nariz y garganta) (infecciones en las vías respiratorias altas)
- Dificultad para respirar (disnea)
- Sangrados nasales (epistaxis)
- Cansancio (fatiga)
- Síntomas similares a la gripe (síndrome pseudogripal)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- Afección cutánea dolorosa que provoca bultos y abscesos en zonas con glándulas sudoríparas, como la ingle y las axilas (hidradenitis)
- Cáncer de piel (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas). Los síntomas pueden aparecer como un pequeño bulto blanco o de color carne, una mancha roja escamosa, una llaga abierta o una verruga que puede formar costras o sangrar con facilidad
- Problemas renales (trastorno tubular renal)
- Rotura parcial o total de un hueso (fractura ósea)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ogsiveo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ogsiveo

El principio activo es nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de nirogacestat (como dihidrobromuro de nirogacestat).

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio.

Recubrimiento: Copolímero de injerto de alcohol polivinílico de macrogol (E 1209), talco (E 553b), dióxido de titanio (E 171), monocaprilocaprato de glicerol tipo 1/mono/diglicéridos (E 471), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado (E 1203), laca de aluminio FD&C amarillo n.º 6/amarillo ocaso FCF (E 110), óxido de hierro amarillo (E 172).

Ver sección 2 “Ogsiveo contiene lactosa, sodio y amarillo ocaso FCF”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película

Ogsiveo 50 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos redondos y de color naranja de 8 mm de diámetro con la inscripción “50” en una cara. Los comprimidos se suministran en un frasco de HDPE con cierre a prueba de niños y precinto de inducción que contiene 120 o 180 comprimidos.

Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película/Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película

Ogsiveo 100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos redondos y de color naranja claro de 10 mm de diámetro con la inscripción “100” en una cara.

Ogsiveo 150 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovalados y de color amarillo naranja de 8,5 mm de ancho y 17,5 mm de largo con la inscripción “150” en una cara.

Los comprimidos se suministran en cajas que contienen 56 comprimidos recubiertos con película en blísteres transparentes de PVC/PVDC con 14 comprimidos por blíster.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.