

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés
Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés
Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 57,8 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé contient du jaune orangé S (E 110).

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 115,7 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé contient du jaune orangé S (E 110).

Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 173,5 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé pelliculé contient du jaune orangé S (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de couleur orange, de 8 mm de diamètre, portant la mention « 50 » gravée sur une face.

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds, de couleur orange clair, de 10 mm de diamètre, portant la mention « 100 » gravée sur une face.

Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ovales, de couleur jaune-orange, de 8,5 mm de largeur, de 17,5 mm de long, portant la mention « 150 » gravée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ogsiveo en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes qui présentent des tumeurs desmoïdes progressives et nécessitent un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ogsiveo doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée d'Ogsiveo est de 150 mg deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir. Cette dose ne doit pas être dépassée.

Durée du traitement

Ogsiveo doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose d'Ogsiveo, les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire. Ils doivent prendre la dose prescrite suivante.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Les modifications posologiques recommandées en cas de survenue de certains effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1.

Pour les autres effets indésirables sévères, ou en cas d'effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'à ce que l'effet soit revenu à un grade ≤ 1 ou à l'état initial. Ogsiveo ne doit être repris qu'à une dose de 100 mg deux fois par jour et uniquement après avoir soigneusement examiné le bénéfice potentiel et la probabilité de réapparition de l'effet indésirable. Ogsiveo doit être définitivement arrêté en cas de réapparition d'un effet indésirable sévère ou mettant en jeu le pronostic vital lors de la reprise du traitement à la dose réduite.

Des modifications posologiques doivent être effectuées si les patients présentent les effets indésirables suivants (les grades font référence aux critères communs de terminologie pour les événements indésirables [CTCAE]) :

Tableau 1 : Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables chez les patients traités par Ogsiveo

Effet indésirable	Action recommandée
Diarrhée	
Diarrhée de grade 3 persistant pendant ≥ 3 jours malgré un traitement médical maximal	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'au retour de l'effet à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Réactions cutanées	
Folliculite de grade 3	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'au retour de l'effet à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Rash maculopapuleux de grade 3	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'au retour de l'effet à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Hidrosadénite de grade 3	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'au retour de l'effet à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Anomalies électrolytiques	
Hypophosphatémie de grade 3 persistant pendant ≥ 7 jours malgré un traitement de substitution maximal	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'au retour de l'effet à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Hypokaliémie de grade 3 malgré un traitement de substitution maximal	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'au retour de l'effet à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Anomalies hépatiques	
Taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 3 à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)	Le traitement par Ogsiveo doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'ALAT, le taux d'ASAT ou les deux soient revenus à des taux $< 3 \times$ LSN ou aux valeurs initiales, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour.
Taux d'ALAT ou d'ASAT $> 5 \times$ LSN	Le traitement par Ogsiveo doit être définitivement arrêté.
Autres effets indésirables	
Anaphylaxie ou autre réaction d'hypersensibilité sévère	Le traitement par Ogsiveo doit être définitivement arrêté.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données cliniques chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ogsiveo chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies. Ogsiveo ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans en raison de problèmes de sécurité potentiels liés à la croissance structurelle et fonctionnelle. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Ogsiveo est administré par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent pas être cassés, mâchés ou écrasés, car aucune donnée ne permet actuellement d'étayer d'autres modes d'administration.

Les patients doivent éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par Ogsiveo (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diarrhée

Des cas de diarrhée ont été rapportés chez des patients recevant du nirogacestat (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent une diarrhée pendant le traitement par nirogacestat doivent être surveillés et pris en charge au moyen de médicaments antidiarrhéiques. En cas de diarrhée de grade 3 persistant pendant ≥ 3 jours malgré un traitement médical maximal, le traitement par nirogacestat doit être interrompu jusqu'à ce que la diarrhée soit revenue à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions dermatologiques, notamment un rash maculopapuleux, une folliculite et une hidrosadénite, ont été rapportées chez des patients recevant du nirogacestat (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter d'éventuelles réactions dermatologiques tout au long du traitement et pris en charge conformément aux indications cliniques. En cas de réactions dermatologiques de grade 3, le traitement par nirogacestat doit être interrompu jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à l'état initial, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Toxicité ovarienne

Une toxicité ovarienne a été rapportée chez des patientes en âge de procréer recevant du nirogacestat (voir rubrique 4.8). Une toxicité ovarienne, identifiée d'après des taux anormaux d'hormones de reproduction ou des symptômes périménopausiques, a été rapportée chez 75 % des femmes en âge de procréer recevant du nirogacestat dans l'étude DeFi. La toxicité ovarienne a été rapportée comme résolue en cours de traitement chez 79 % des femmes en âge de procréer. Des informations de suivi sont disponibles pour toutes les patientes, à l'exception de deux sur les 27 ; après l'arrêt du traitement, la toxicité ovarienne a été rapportée comme résolue chez toutes les femmes en âge de procréer pour lesquelles des données sont disponibles (voir rubrique 4.8). Les effets du nirogacestat sur la fertilité

humaine ne sont pas connus. D'après les résultats des études sur l'animal, la fertilité féminine peut être altérée. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de toxicité ovarienne avant de commencer le traitement par nirogacestat. Les patientes doivent être surveillées afin de détecter toute modification de la régularité du cycle menstruel ou l'apparition de symptômes de carence en œstrogènes, notamment bouffées de chaleur, sueurs nocturnes et sécheresse vaginale.

Anomalies électrolytiques

Des anomalies électrolytiques, notamment une hypophosphatémie et une hypokaliémie, ont été rapportées chez des patients recevant du nirogacestat (voir rubrique 4.8). Les taux de phosphate et de potassium doivent être régulièrement surveillés et une supplémentation doit être mise en place si nécessaire. En cas d'hypophosphatémie de grade 3 persistant pendant ≥ 7 jours malgré un traitement de substitution maximal, le traitement par nirogacestat doit être interrompu jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à la valeur initiale, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2). En cas d'hypokaliémie de grade 3 de quelque durée que ce soit, malgré un traitement de substitution maximal, le traitement par nirogacestat doit être interrompu jusqu'au retour à un grade ≤ 1 ou à la valeur initiale, puis il doit être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.2).

Anomalies hépatiques

Des augmentations des taux d'ALAT ou d'ASAT ont été rapportées chez des patients qui recevaient du nirogacestat (voir rubrique 4.8). Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement. En cas de taux d'ALAT ou d'ASAT ≥ 3 à $5 \times$ LSN, le traitement par nirogacestat doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'ALAT, le taux d'ASAT, ou les deux soient revenus à des taux $< 3 \times$ LSN ou aux valeurs initiales, puis il doit être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. En cas de taux d'ALAT ou d'ASAT $> 5 \times$ LSN, le traitement par nirogacestat doit être définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Cancer de la peau non-mélanome

Des cancers de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde) ont été rapportés chez des patients recevant du nirogacestat (voir rubrique 4.8). Des examens cutanés doivent être effectués avant l'instauration du nirogacestat et régulièrement pendant le traitement. Les cas doivent être pris en charge conformément aux pratiques cliniques et les patients peuvent poursuivre le traitement par nirogacestat sans ajustement posologique.

Toxicité embryofœtale – Contraception chez les hommes et les femmes

Le nirogacestat peut avoir des effets néfastes sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte (voir rubriques 4.6 et 5.3). Les patientes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Avant de commencer le traitement par nirogacestat, les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat négatif à un test de grossesse. Un test de grossesse doit être envisagé pendant le traitement par nirogacestat chez les femmes en âge de procréer qui présentent une aménorrhée. Les femmes en âge de procréer recevant du nirogacestat doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par nirogacestat et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose de nirogacestat (voir rubrique 4.6). Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'informer leur professionnel de santé immédiatement en cas de grossesse avérée ou suspectée et d'arrêter de prendre le nirogacestat en cas de grossesse.

Il doit être également conseillé aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par nirogacestat et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose de nirogacestat (voir rubrique 4.6).

Excipients

Ce médicament contient du lactose (voir rubriques 2 et 6.1). Les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du jaune orangé S (E110) (voir rubriques 2 et 6.1) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Chaque comprimé pelliculé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, ce qui signifie qu'il est essentiellement sans sodium (voir rubrique 6.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le nirogacestat est principalement métabolisé par le CYP3A4 et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations sériques de nirogacestat

Effet des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4

Dans une étude clinique, l'administration concomitante d'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp) a augmenté la C_{max} du nirogacestat de 2,5 fois et l'ASC de 8,2 fois.

L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 devrait également entraîner des augmentations cliniquement pertinentes de l'exposition.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex., clarithromycine, kétoconazole par voie orale et itraconazole) et d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par ex., érythromycine et fluconazole) doit donc être évitée.

D'autres médicaments concomitants ne présentant pas d'inhibition du CYP3A4 ou une inhibition minimale doivent être envisagés. En l'absence d'alternative thérapeutique, le traitement par Ogsiveo doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4.

Les patients doivent éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant le traitement par Ogsiveo, car ils contiennent des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

Agents susceptibles de diminuer les concentrations sériques de nirogacestat

Effet des inducteurs puissants et modérés du CYP3A4

Les effets des inducteurs du CYP3A4 sur l'exposition au nirogacestat n'ont pas été évalués. Il est attendu que les inducteurs modérés et puissants entraînent des diminutions cliniquement pertinentes de l'exposition au nirogacestat, qui pourraient provoquer une réduction de l'efficacité. Le traitement concomitant par des inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex., carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, phénobarbital et millepertuis) et des inducteurs modérés du CYP3A4 (par ex., éfavirenz et étravirine) doit donc être évité. Chez les patients pour lesquels des inducteurs du CYP3A4 sont indiqués, d'autres médicaments présentant un potentiel d'induction enzymatique moindre doivent être choisis.

Effet des agents réducteurs d'acide

La solubilité du nirogacestat, dépendante du pH, est considérablement réduite à un pH supérieur à 6,0. Les effets des agents réducteurs d'acide (c.-à-d., les antagonistes des récepteurs H2, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antiacides) sur l'exposition au nirogacestat n'ont pas été évalués. Cependant, l'administration concomitante de ces médicaments peut réduire la biodisponibilité du nirogacestat. L'utilisation concomitante d'Ogsiveo avec des inhibiteurs de la pompe à protons et des antagonistes des récepteurs H2 n'est pas recommandée. Si toutefois l'utilisation concomitante avec des agents

réducteurs d'acide ne peut être évitée, Ogsiveo peut être administré en décalage avec les antiacides, c'est-à-dire 2 heures avant ou 2 heures après l'antiacide.

Effets du nirogacestat sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP

Dans une étude d'interaction médicamenteuse menée chez des volontaires sains et portant sur les effets de doses multiples de nirogacestat à 95 mg une fois par jour sur l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, une multiplication par 1,3 de la C_{max} et par 1,6 de l'ASC du midazolam a été observée. L'effet de la dose clinique de nirogacestat (150 mg deux fois par jour) sur l'exposition au midazolam n'a pas été étudié et pourrait être différent. Ogsiveo ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec des substrats du CYP3A4 à index thérapeutiques étroits (par ex., cyclosporine, tacrolimus, digitoxine, warfarine, carbamazépine).

Dans la mesure où aucune étude n'a été réalisée sur l'effet du nirogacestat sur l'exposition aux stéroïdes contraceptifs systémiques, on ignore si le nirogacestat réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces (voir rubrique 4.6).

Des études *in vitro* ont montré que le nirogacestat peut induire le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP2B6 ; il pourrait donc réduire l'exposition aux substrats de ces enzymes. En cas d'administration de substrats de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2B6 avec Ogsiveo, il convient d'évaluer si l'efficacité du substrat est réduite et un ajustement de la dose du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Transporteurs de médicaments

Une étude d'interaction médicamenteuse à dose unique a montré que le nirogacestat n'affectait pas l'exposition au dabigatran, un substrat de la P-gp, étayant ainsi l'absence d'inhibition cliniquement significative de la P-gp par le nirogacestat.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer et aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Ogsiveo (voir rubrique 4.4).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose d'Ogsiveo (voir rubrique 4.4). On ignore si le nirogacestat réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique. Il doit être conseillé aux patientes d'utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux méthodes de contraception complémentaires, dont une méthode barrière, pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose d'Ogsiveo. Il doit être également conseillé aux femmes en âge de procréer d'informer leur professionnel de santé immédiatement en cas de grossesse avérée ou suspectée et d'arrêter de prendre Ogsiveo en cas de grossesse. Les femmes en âge de procréer ne doivent pas donner d'ovules (ovocytes) pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose d'Ogsiveo.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose d'Ogsiveo (voir rubrique 4.4). Les patients de sexe masculin ne doivent pas faire don de sperme pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose d'Ogsiveo.

Grossesse

D'après les résultats des études sur l'animal et son mode d'action, Ogsiveo peut avoir des effets néfastes sur le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Ogsiveo est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir les rubriques 4.3 et 5.3). Avant de commencer le traitement par Ogsiveo, les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat négatif à un test de grossesse. Un test de grossesse doit être envisagé pendant le traitement par Ogsiveo chez les femmes en âge de procréer qui présentent une aménorrhée. Les patientes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Le traitement par Ogsiveo doit être arrêté en cas de grossesse. Un avortement spontané a été rapporté par une femme de l'étude DeFi qui a conçu un enfant alors qu'elle recevait du nirogacestat.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence du nirogacestat ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'homme ou l'animal, ou sur ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose d'Ogsiveo (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée chez l'humain. L'effet d'Ogsiveo sur la fertilité humaine n'est pas connu. D'après les résultats des études sur l'animal, la fertilité masculine et féminine peut être altérée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ogsiveo n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Dans la mesure où certains patients prenant du nirogacestat peuvent présenter une fatigue et des étourdissements (voir rubrique 4.8), les patients qui présentent ces effets indésirables doivent être prudents lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : diarrhée (85 %), rash (65 %), toxicité ovarienne chez les femmes en âge de procréer (60 %), nausées (59 %), fatigue (50 %), hypophosphatémie (50 %), céphalées (40 %) et stomatite (40 %).

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été la toxicité ovarienne (ménopause prématurée, 3 %). Les effets indésirables sévères les plus fréquents ont été la diarrhée (16 %) et l'hypophosphatémie (13 %).

Au total, 19 % des patients ont arrêté définitivement le traitement par nirogacestat en raison d'un événement indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été la diarrhée (5 %), la toxicité ovarienne (5 %) et l'augmentation du taux d'ALAT (3 %).

Les interruptions de nirogacestat en raison d'effets indésirables sont survenues à une fréquence de 59 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : diarrhée (11 %), rash maculopapuleux (10 %), hypophosphatémie (6 %) et nausées (5 %).

Les réductions de dose de nirogacestat en raison d'effets indésirables sont survenues à une fréquence de 44 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose ont été les suivants : diarrhée (9 %), rash maculopapuleux (6 %), stomatite (3 %) et hypophosphatémie (3 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Sauf indication contraire, les fréquences des effets indésirables sont fondées sur les fréquences des événements indésirables toutes causes confondues identifiés chez 88 patients exposés au nirogacestat à 150 mg deux fois par jour pendant une durée médiane de 21,5 mois dans le cadre des études cliniques.

Les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades	Grades 3-4
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
	Nausée	Très fréquent	Fréquent
	Stomatite ^a	Très fréquent	Fréquent
	Bouche sèche	Très fréquent	--
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^b	Très fréquent	Fréquent
	Alopécie	Très fréquent	--
	Folliculite	Très fréquent	Fréquent
	Hidrosadénite	Fréquent	Fréquent
	Sécheresse cutanée	Très fréquent	--
	Prurit	Très fréquent	--
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Carcinome basocellulaire	Fréquent	--
	Carcinome épidermoïde ^c	Fréquent	--
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie	Très fréquent	Très fréquent
	Hypokaliémie	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent	--
	Sensation vertigineuse	Très fréquent	--
Investigations	Protéinurie	Très fréquent	--
	Glycosurie	Très fréquent	--
Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie	Très fréquent	--
Affections du rein et des voies urinaires	Trouble des tubules rénaux	Fréquent	--
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Fracture osseuse ^d	Fréquent	--
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux d'ALAT	Très fréquent	Fréquent
	Augmentation du taux d'ASAT	Très fréquent	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Toxicité ovarienne ^e	Très fréquent	--
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquent	--
	Infection des voies aériennes supérieures ^f	Très fréquent	--
	Dyspnée	Très fréquent	--
	Épistaxis	Très fréquent	--

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Tous grades	Grades 3-4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent	Fréquent
	Syndrome pseudo-grippal	Très fréquent	--

^a Le terme « stomatite » comprend la stomatite, l'ulcération buccale, la douleur buccale et la douleur oropharyngée.

^b Le terme « rash » comprend le rash maculopapuleux, la dermatite acnéiforme, le rash, le rash érythémateux, le rash prurigineux et le rash papuleux.

^c Le terme « carcinome épidermoïde » comprend le carcinome épidermoïde de la peau et le carcinome épidermoïde.

^d Le terme « fracture osseuse » comprend la fracture, la fracture du pied, la fracture de la main, la fracture du radius, la fracture de la hanche et la fracture de côte.

^e Le terme « toxicité ovarienne » comprend l'insuffisance ovarienne, la ménopause précoce, l'aménorrhée, l'oligoménorrhée, les règles irrégulières, la dysménorrhée, les saignements menstruels abondants, la sécheresse vulvo-vaginale, les bouffées de chaleur, la diminution du taux d'hormone anti-müllérienne (AMH) et l'augmentation du taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH).

^f Le terme « infection des voies aériennes supérieures (IVAS) » comprend les IVAS, les IVAS virales, les sinusites aiguës et les sinusites.

-- Signifie qu'aucun cas n'a été rapporté.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données décrites ci-dessous reflètent les résultats de l'étude DeFi, une étude randomisée, en double aveugle, de phase 3 menée chez des patients atteints de tumeurs desmoïdes recevant 150 mg de nirogacestat (N = 69) ou un placebo (N = 72) deux fois par jour.

Diarrhée

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, une diarrhée a été rapportée chez 84 % des patients recevant du nirogacestat contre 35 % des patients recevant le placebo. Des événements de grade 3 sont survenus chez respectivement 16 % et 1 % des patients (voir rubrique 4.4). Les cas de diarrhée de grade ≤ 2 se sont résolus chez 74 % des patients ayant poursuivi le traitement par nirogacestat. Le délai médian de survenue de la diarrhée chez les patients recevant du nirogacestat était de 9 jours (intervalle de 2 à 234 jours). La diarrhée a entraîné une réduction de la dose chez 10 % des patients et un arrêt du traitement chez 7 % des patients recevant du nirogacestat.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, des réactions dermatologiques ont été rapportées à une incidence plus élevée chez les patients recevant du nirogacestat que chez ceux recevant le placebo, notamment : rash maculopapuleux (32 % vs 6 %), hidrosadénite (9 % vs 0) et folliculite (13 % vs 0) (voir rubrique 4.4). Le délai médian de survenue des événements de rashs était de 22 jours (intervalle de 2 à 603 jours). Les affections de la peau et du tissu sous-cutané ont entraîné une réduction de la dose chez 9 % des patients recevant du nirogacestat, notamment : rash maculopapuleux chez 4 % des patients et hidrosadénite chez 3 % des patients. Le rash maculopapuleux a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 % des patients.

Toxicité ovarienne

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, 75 % des femmes en âge de procréer recevant du nirogacestat ont rapporté une toxicité ovarienne (défini comme insuffisance ovarienne, ménopause précoce, aménorrhée, oligoménorrhée et ménopause) contre aucune femme recevant le placebo. Trois effets indésirables graves de toxicité ovarienne ont été observés, tous liés à une ménopause précoce, représentant 11 % des participantes ayant rapporté une toxicité ovarienne. Le délai médian de survenue d'une toxicité ovarienne était de 8,9 semaines (intervalle de 1 jour à 54 semaines) et la durée médiane globale était de 18,9 semaines (intervalle de 11 jours à 215 semaines). La toxicité ovarienne a été rapportée comme résolue en cours de traitement chez 79 % des femmes en âge de procréer. Des informations de suivi sont disponibles pour toutes les patientes, à l'exception de deux sur les 27 ; après l'arrêt du traitement, la toxicité ovarienne a été rapportée comme résolue chez toutes les femmes en

âge de procréer pour lesquelles des données sont disponibles. Le délai médian de résolution après l'arrêt du traitement par nirogacestat était de 10,9 semaines (intervalle de 4 à 18 semaines). Les effets du nirogacestat sur la fertilité ne sont pas connus (voir rubrique 4.4). Une relation exposition-réponse a été identifiée entre le nirogacestat et les taux sériques d'hormone folliculo-stimulante (FSH), qui augmentent de manière linéaire avec l'augmentation des concentrations sériques de nirogacestat.

Anomalies électrolytiques

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, des anomalies électrolytiques ont été rapportées chez les patients recevant du nirogacestat, notamment hypophosphatémie (43 %) et hypokaliémie (12 %), contre respectivement 7 % et 1 % chez les patients recevant le placebo. Le délai médian de survenue de l'hypophosphatémie et de l'hypokaliémie était respectivement de 15 jours (intervalle de 1 à 833 jours) et de 15 jours (intervalle de 1 à 57 jours). Des événements d'hypophosphatémie et d'hypokaliémie de grade 3 sont survenus chez 3 % des patients recevant du nirogacestat, contre aucun des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4). L'hypophosphatémie et l'hypokaliémie ont entraîné une réduction de la dose chez respectivement 4 % et 1 % des patients recevant du nirogacestat. L'hypophosphatémie a entraîné un arrêt de traitement chez 1 % des patients recevant du nirogacestat.

Anomalies hépatiques

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées chez respectivement 19 % et 17 % des patients recevant du nirogacestat contre respectivement 8 % et 11 %, des patients recevant le placebo. Le délai médian d'apparition des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT était de 22 jours (intervalle de 8 à 924 jours pour les taux d'ALAT et de 1 à 1 023 jours pour les taux d'ASAT). Des augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT de grade 3 ($> 5 \times \text{LSN}$) sont survenues chez 3 % des patients recevant du nirogacestat contre 1 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4). Les augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT ont chacune entraîné une réduction de la dose chez 1 % des patients recevant du nirogacestat. Les augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT ont entraîné l'arrêt du traitement chez respectivement 4 % et 3 % des patients recevant du nirogacestat.

Cancer de la peau non-mélanome

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, des cancers de la peau non-mélanome ont été rapportés à une incidence plus élevée chez les patients recevant du nirogacestat que chez ceux recevant le placebo, notamment carcinome épidermoïde (3 % vs 0) et carcinome basocellulaire (1 % vs 0), dont un patient rapportant les deux types de cancer de la peau non-mélanome (voir rubrique 4.4). Deux autres cas de cancer de la peau non-mélanome ont été rapportés en dehors de la phase en double aveugle de l'étude DeFi.

Effet sur le tubule rénal proximal

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, une glycosurie et une protéinurie ont été observées chez respectivement 52 % et 46 % des patients recevant du nirogacestat contre respectivement 1 % et 39 %, des patients recevant le placebo. Le délai médian de survenue de la glycosurie et de la protéinurie était respectivement de 85 jours (intervalle de 55 à 600 jours) et de 72 jours (intervalle de 38 à 937 jours). Un patient de l'étude DeFi a rapporté un trouble des tubules rénaux avec une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide urique, de glucose et de phosphate, mais sans excrétion excessive de protéines de faible poids moléculaire (bêta-2-microglobuline) ni de modification de la fonction rénale. Cet événement a été pris en charge par une réduction de la dose.

Fracture osseuse

Dans la phase en double aveugle de l'étude DeFi, des fractures osseuses ont été rapportées chez 6 % des patients recevant du nirogacestat contre aucun patient recevant le placebo. Tous les cas de fracture osseuse étaient non graves et de grade 1 ou 2. Le délai médian de survenue d'événements de fracture osseuse chez les patients recevant du nirogacestat était de 125 jours (intervalle de 1 à 739 jours). Les événements de fractures osseuses n'ont pas entraîné de réduction de la dose ou d'arrêt du traitement chez les patients recevant du nirogacestat.

Population pédiatrique

Un trouble épiphysaire, se manifestant par un élargissement de la plaque de croissance épiphysaire, a été rapporté chez 4 des 26 (15 %) patients pédiatriques présentant des plaques de croissance ouvertes et traités par nirogacestat en dehors de l'étude DeFi. Les événements ont inclus une épiphysiolyse, une fracture de la hanche, un trouble épiphysaire et une ostéonécrose. Ces 4 patients avaient entre 11 et 12 ans. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

On s'attend à ce que le surdosage d'Ogsiveo intensifie ses actions pharmacologiques et entraîne les symptômes suivants : diarrhée, nausée, vomissement, hypophosphatémie, augmentation des taux de transaminases et épistaxis.

Prise en charge du surdosage

En raison du taux élevé de liaison aux protéines, Ogsiveo ne devrait pas être dialysable chez les patients présentant des taux normaux de protéines sériques. En cas de surdosage, le traitement par Ogsiveo doit être arrêté et des mesures générales de soutien doivent être instaurées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasique ; Code ATC : L01XX81.

Mécanisme d'action

Le nirogacestat est un inhibiteur réversible et non compétitif de la gamma-sécrétase qui bloque l'activation protéolytique des récepteurs Notch.

Électrophysiologie cardiaque

Les effets de la concentration de nirogacestat sur l'allongement de l'intervalle QTc ont été prédits à l'aide d'une analyse basée sur un modèle. Les intervalles de confiance à 90 % pour le changement moyen prédit de l'intervalle QTcF étaient inférieurs à 10 msec à la C_{max} attendue à des doses supratherapeutiques. Aucun allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF n'est donc associé à Ogsiveo à la dose thérapeutique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude DeFi était une étude de phase III internationale, multicentrique, randomisée (1:1), en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients adultes atteints de tumeurs desmoïdes progressives. Les patients éligibles étaient des patients atteints de tumeurs desmoïdes confirmées histologiquement et ayant progressé de ≥ 20 % selon les critères RECIST v1.1 dans les 12 mois suivant la sélection et pour lesquels la progression continue de la maladie n'a pas entraîné de risque significatif immédiat. La randomisation a été stratifiée en fonction de la localisation de la tumeur cible (intra-abdominale ou extra-abdominale). Les patients présentant plusieurs tumeurs cibles situées à la fois dans la région intra-abdominale et dans la région extra-abdominale ont été inclus dans le groupe des patients présentant une tumeur intra-abdominale. Les patients ont reçu 150 mg de nirogacestat ou un placebo deux fois par jour par voie orale, pendant 28 jours (1 cycle de traitement), jusqu'à la progression de la maladie, le décès ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La mesure principale de l'efficacité était la survie sans progression (SSP). La progression a été déterminée par radiographie au moyen des critères RECIST v1.1 par un examen d'imagerie central indépendant en aveugle, ou évaluée cliniquement par l'investigateur et qualifiée par un examen central indépendant en aveugle, ou par le décès toutes causes confondues. Les autres mesures de l'efficacité comprenaient le taux de réponse objective (TRO), la variation par rapport aux valeurs initiales de la douleur au Cycle 10, la variation par rapport aux valeurs initiales de la sévérité des symptômes propres à la tumeur desmoïde au Cycle 10, la variation par rapport aux valeurs initiales du fonctionnement de rôle et du fonctionnement physique au Cycle 10, et la variation par rapport aux valeurs initiales de la qualité de vie globale au Cycle 10. La douleur a été mesurée par la moyenne sur 7 jours de l'item n° 3 (c.-à-d. la pire douleur) de l'inventaire abrégé de la douleur (Brief Pain Inventory, BPI). La sévérité des symptômes propres à la tumeur desmoïde et le fonctionnement physique ont été mesurés à l'aide de l'échelle GODDESS (GOUnder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale).

Au total, 142 patients ont été randomisés : 70 dans le groupe nirogacestat et 72 dans le groupe placebo. Globalement, l'âge médian était de 34 ans (intervalle : 18 à 76 ans) ; 4 % avaient 65 ans ou plus ; 65 % étaient des femmes ; 83 % étaient de race blanche, 6 % noire, 3 % asiatique et 8 % d'autres origines ; 73 % présentaient un indice de performance (IP) ECOG de 0, 27 % présentaient un IP ECOG de 1, et <1 % présentait un IP ECOG de 2. Vingt-trois pour cent des patients présentaient une maladie intra-abdominale ou une maladie intra- et extra-abdominale, et 77 % présentaient une maladie uniquement extra-abdominale. Quarante-et-un pour cent des patients présentaient une tumeur multifocale et 59 % une tumeur unifocale. Sur les 105 patients dont la tumeur présentait une mutation somatique connue, 81 % présentaient une mutation du gène *CTNNB1* et 21 % une mutation du gène *APC*. Au total, 17 % des patients avaient des antécédents familiaux de polypose adénomateuse familiale (PAF). Vingt-trois pour cent des patients n'avaient reçu aucun traitement antérieur et 44 % avaient reçu ≥ 3 lignes de traitement antérieures. Les traitements antérieurs comprenaient un traitement systémique (61 %), une intervention chirurgicale (53 %) et une radiothérapie (23 %). Trente-six pour cent des patients avaient déjà été traités par chimiothérapie et 33 % par un inhibiteur de la tyrosine kinase. Cinquante pour cent présentaient un score ≥ 2 à l'item 3 du BPI abrégé (pire douleur) à l'entrée dans l'étude.

Les résultats relatifs à l'efficacité dans la population en intention de traiter (IT), qui comprenait tous les patients randomisés, sont présentés ci-dessous. Les améliorations de la SSP et du TRO étaient en faveur du nirogacestat, indépendamment des caractéristiques initiales, y compris la localisation de la tumeur et le type de traitements antérieurs.

Tableau 3 : Résultats relatifs à l'efficacité chez les patients présentant des tumeurs desmoïdes en progression selon les critères RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Survie sans progression		
Nombre (%) de patients ayant présenté un événement	12 (17)	37 (51)
Progression radiographique ^a	11 (16)	30 (42)
Progression clinique ^a	1 (1)	6 (8)
Décès	0	1 (1)
Médiane (mois) (IC à 95 %) ^b	NA (NA; NA)	15,1 (8,4; NA)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	0,29 (0,15; 0,55)	
Valeur <i>p</i> ^c	< 0,001	
Taux de réponse objective ^a		
TRO, n (%)	29 (41)	6 (8)
IC à 95 % ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
RC	5 (7)	0
RP	24 (34)	6 (8)
Valeur de <i>p</i> ^e	< 0,001	

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; NA : non atteint ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; TRO : taux de réponse objective.

^a Évalué par examen central indépendant en aveugle.

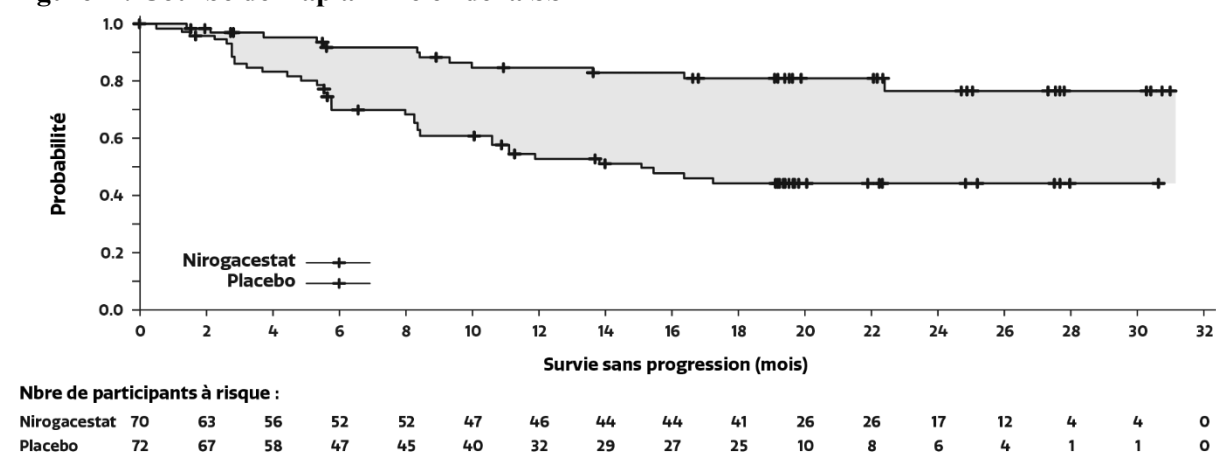
^b Obtenue par la méthode de Kaplan-Meier.

^c Valeur *p* obtenue au moyen d'un test du log-rank stratifié unilatéral.

^d Obtenu au moyen d'une méthode exacte basée sur la distribution binomiale.

^e Valeur *p* obtenue au moyen d'un test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP



Probability	Probabilité
No of Participants at risk:	Nbre de participants à risque :
Placebo	Placebo
Nirogacestat	Nirogacestat
Progression Free Survival (Months)	Survie sans progression (mois)

Remarque : la médiane et les intervalles de confiance à 95 % ont été estimés au moyen de la méthode de Kaplan-Meier. En raison du faible nombre d'événements dans le groupe nirogacestat, l'estimation de Kaplan-Meier du délai médian jusqu'à la progression n'a pas pu être effectuée.

Résultats rapportés par les patients

Les résultats relatifs à la SSP ont été corroborés par l'évolution par rapport aux valeurs initiales de la pire douleur rapportée par le patient, en faveur du groupe nirogacestat au cycle 10 (-1,6 vs -0,2 ; différence moyenne des moindres carrés : -1,3 ; intervalle de confiance à 95 % : de -2,1 à -0,6; $p < 0,001$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ogsiveo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le sarcome des tissus mous. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations maximales de nirogacestat sont atteintes environ 1,5 heures après l'administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du nirogacestat après administration par voie orale est d'environ 19,2 % (intervalle : 16,2 %-24,3 %).

Distribution

Chez l'humain, le ratio sang/plasma du nirogacestat est estimé à environ 0,5. La liaison aux protéines sériques est d'environ 99,6 % *in vitro*. Le nirogacestat est fortement lié à l'albumine sérique humaine et avec une plus grande affinité encore à l' α -1 glycoprotéine acide. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent du nirogacestat par voie orale chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes a été estimé à 1 430 L.

Biotransformation

Le nirogacestat est largement métabolisé, principalement par le CYP3A4. Les connaissances sur les métabolites majeurs ou actifs *in vivo* sont incomplètes en raison des limites de détection des métabolites non radiomarqués. De nombreux métabolites mineurs ont été détectés dans la circulation et les excréments.

Élimination

Après une dose orale unique de nirogacestat radiomarké chez des sujets sains, environ 65 % de la dose sont retrouvés au cours des 13 jours suivant l'administration ; 38 % sont éliminés dans les fèces, 17 % sont éliminés dans l'urine et 10 % des molécules marquées sont retrouvés dans l'air expiré. Le nirogacestat est retrouvé sous forme inchangée dans les urines à hauteur de moins de 0,01 % de la dose administrée, et dans les fèces à hauteur de moins de 0,5 % de la dose administrée.

D'après l'analyse pharmacocinétique de la population atteinte de tumeurs desmoïdes, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 23 heures. La clairance orale systémique apparente est d'environ 45 L/h.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au nirogacestat augmente avec l'augmentation des doses uniques et répétées, ces augmentations étant proportionnelles dans l'intervalle des doses de 50 à 150 mg.

Les conditions à l'état d'équilibre sont atteintes environ 7 jours après administration répétée. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le ratio d'accumulation est d'environ 1,5 chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes.

Populations particulières

Effets de l'insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du nirogacestat a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique (IH) modérée selon la classification de Child-Pugh. L'exposition totale au nirogacestat (ASC) n'a pas été affectée par l'insuffisance hépatique modérée, mais l'exposition maximale (C_{max}) a été réduite de 28 %, avec un volume de distribution plus élevé et une demi-vie plus longue.

Effets de l'insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a évalué les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du nirogacestat. Dans un modèle pharmacocinétique de population (PopPK), aucune relation cliniquement significative n'a été observée entre les tests de la fonction rénale et la pharmacocinétique du nirogacestat. Sur les 335 sujets inclus dans l'analyse PopPK, un présentait une insuffisance rénale légère et un présentait une insuffisance rénale modérée. Aucun sujet présentant une insuffisance rénale sévère n'a été inclus dans l'analyse PopPK.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, la plupart des toxicités ont été associées à l'inhibition de la gamma-sécrétase. Les effets comprenaient une atrophie ovarienne, des altérations du cycle œstral, une diminution de la cellularité du tissu lymphoïde associé à l'intestin et une diminution de la cellularité des ganglions lymphatiques mésentériques. Chez le rat, un épaississement de la plaque de croissance a été observé. De plus, toutes les doses évaluées dans l'étude chez le rat ont entraîné une néphropathie chronique progressive, une phospholipidose pulmonaire et une nécrose des glandes salivaires dose-dépendantes. Dans l'étude chez le chien, des effets liés au traitement ont été observés dans les intestins, la rate, la vésicule biliaire, le foie, les reins, les testicules et les ovaires. Les observations intestinales et hépatiques ont été associées à une inflammation généralisée et à des changements pathologiques cliniques connexes chez la plupart des chiens. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été identifiée dans les études de toxicité orale de 3 mois réalisées chez le rat ou le chien. Dans l'étude chez le rat, la dose la plus faible était de 5 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'homme : 50 mg/jour), et dans l'étude chez le chien, la dose la plus faible était de 2 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'homme : 70 mg/jour). Les expositions systémiques étaient également inférieures à celles observées chez l'humain (ASC) après l'administration de 150 mg de nirogacestat deux fois par jour.

Carcinogénicité

La signalisation Notch semble avoir à la fois une fonction oncogène et une fonction suppressive de tumeur. Le potentiel carcinogène du nirogacestat a été évalué dans une étude de 6 mois chez des souris rasH2 transgéniques. À des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour, une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée. À la dose de 100 mg/kg/jour, les expositions systémiques (ASC) étaient inférieures (de 0,2 fois) à celles observées chez l'humain après l'administration de 150 mg de nirogacestat deux fois par jour. Le potentiel carcinogène chez le rat n'a pas été évalué.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Le nirogacestat a réduit les indices de fertilité chez le rat mâle et femelle. Cela a été associé à une atrophie ovarienne, à une réduction du poids des testicules, à une diminution de la motilité des spermatozoïdes et à des effets sur la morphologie des spermatozoïdes. Une perte embryonnaire précoce a également été observée dans les études de fertilité. Dans une étude préliminaire sur le développement embryofœtal, le nirogacestat a induit une perte embryonnaire significative et liée à la

dose, des résorptions précoces et une diminution du poids fœtal chez les embryons survivants. Ces effets se sont produits à la dose de 20 mg/kg/jour, entraînant des expositions systémiques inférieures (d'environ 0,45 fois) à celles observées chez l'humain après l'administration de 150 mg de nirogacestat deux fois par jour (voir rubrique 4.4).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de polyéthylèneglycol (E 1209)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Monocaprylocaprate de glycérol (type I)/mono et diglycérides d'acides gras (E471)
Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)
Jaune orangé S (E110)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés

Flacon en PEHD scellé par induction avec fermeture de sécurité enfants, contenant 120 ou 180 comprimés.

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés

Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés

Plaquette thermoformée PVC/PVDC transparente avec aluminium, contenant 14 comprimés. Une boîte comprend 56 comprimés conditionnés dans 4 plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 août 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments :
<https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant la mise sur le marché d'Ogsiveo (nirogacestat) dans chaque État membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit s'accorder avec l'Autorité nationale compétente sur le contenu et le format du programme éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le programme éducatif vise à minimiser l'exposition *in utero* à Ogsiveo (nirogacestat) et le risque potentiel de toxicité embryofœtale consécutive.

Dans chaque État membre où Ogsiveo (nirogacestat) est commercialisé, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les professionnels de santé prescripteurs potentiels ou tous les patients utilisateurs potentiels d'Ogsiveo (nirogacestat) ont accès/reçoivent le matériel éducatif suivant :

- Matériel éducatif destiné aux médecins
- Carte patient

Matériel éducatif destiné aux médecins :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Guide destiné aux professionnels de santé :

Le guide destiné aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Administré pendant la grossesse, le nirogacestat peut avoir des effets néfastes sur l'embryon et le fœtus ; il peut notamment entraîner une perte du fœtus.
- Le nirogacestat est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception hautement efficace.
- Un résultat négatif à un test de grossesse doit être obtenu avant le début du traitement par nirogacestat.
- Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par nirogacestat et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose de nirogacestat.
- Le nirogacestat peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux.
- Il doit être conseillé aux patientes d'utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux méthodes de contraception complémentaires, dont une méthode barrière.
- Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour l'embryon et le fœtus et de la nécessité d'utiliser des méthodes de contraception appropriées avant le début du traitement par nirogacestat.
- Un test de grossesse doit être envisagé pendant le traitement par nirogacestat chez les femmes en âge de procréer qui présentent une aménorrhée.
- Il doit être conseillé aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par nirogacestat et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose de nirogacestat.
- Les patientes doivent informer immédiatement leur médecin si elles pensent être enceintes.
- La carte patient doit être remise aux patients.

Carte patient :

La carte patient doit contenir les éléments clés suivants :

- Le nirogacestat peut être nocif pour l'embryon et le fœtus et peut notamment entraîner la perte du fœtus lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse.
- Les femmes en âge de procréer et les hommes dont la partenaire est en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par nirogacestat et pendant une semaine après la prise de la dernière dose.

- Si vous êtes une femme en âge d’avoir des enfants ou un homme ayant une partenaire en âge d’avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux méthodes complémentaires de contraception, dont une méthode barrière.
 - Si vous pensez être enceinte pendant le traitement par nirogacestat, contactez immédiatement votre oncologue. Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre de nirogacestat.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Le demandeur est tenu de mettre au point des mesures efficaces (c.-à-d. une formulation, un procédé de fabrication et/ou une stratégie de contrôle optimisés) pour garantir que la somme des impuretés ASYM-136911 et ASYM-136912 ne dépasse pas la limite acceptable de 1,5 µg/jour pendant toute la durée de conservation, et de soumettre la modification appropriée pour mettre en œuvre le ou les changements et renforcer la limite de spécification pour la libération et la durée de conservation à $\leq 1,5\mu\text{g/jour}$ dans le produit fini.	3T 2027
Un état d’avancement doit être soumis.	3T 2026

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés
nirogacestat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
120 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avaler entier. Ne pas couper, mâcher ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1932/001 120 comprimés pelliculés
EU/1/25/1932/002 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ogsiveo 50 mg, comprimés
nirogacestat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du colorant E110 ; voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimé
120 comprimés
180 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Avaler en entier.
Ne pas couper, mâcher ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SpringWorks Therapeutics

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1932/001 120 comprimés pelliculés

EU/1/25/1932/002 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés
nirogacestat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avaler entier. Ne pas couper, mâcher ou écraser.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1932/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés
nirogacestat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés
nirogacestat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du jaune orangé S (E110). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avaler entier. Ne pas couper, mâcher ou écraser.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température inférieure à 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1932/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés
nirogacestat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés
Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés
Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés
nirogacestat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ogsiveo et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ogsiveo ?
3. Comment prendre Ogsiveo ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ogsiveo ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ogsiveo et dans quels cas est-il utilisé ?

Ogsiveo est un médicament qui contient une substance active, le nirogacestat, qui inhibe une protéine appelée gamma-sécrétase. Les inhibiteurs de la gamma-sécrétase traitent le cancer en stoppant l'activité de certaines protéines qui sont impliquées dans la croissance des cellules cancéreuses.

Ogsiveo est utilisé chez les adultes pour traiter les tumeurs desmoïdes progressives (tumeurs des tissus mous qui se forment dans les tissus fibreux [conjonctifs], généralement dans les bras, les jambes ou l'abdomen, et qui ne se propagent pas à d'autres endroits). Il est utilisé chez les adultes qui nécessitent un traitement par un médicament administré par voie orale ou par injection (traitement systémique).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ogsiveo ?

Ne prenez jamais Ogsiveo

- Si vous êtes allergique au nirogacestat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- Si vous êtes enceinte (voir la rubrique « Grossesse » ci-dessous) ;
- Si vous avez l'âge d'être enceinte et que vous n'utilisez pas de méthode de contraception hautement efficace (voir la rubrique « Contraception chez les hommes et les femmes » ci-dessous) ;
- Si vous allaitez (voir la rubrique « Allaitement » ci-dessous).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si l'un des événements survient pendant que vous prenez Ogsiveo (voir également la rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels ?) :

- **Si vous présentez une diarrhée sévère ou une diarrhée qui dure plus de deux jours** et qui ne disparaît pas sous traitement, arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin. Votre médecin pourra interrompre le traitement par Ogsiveo jusqu'à l'amélioration de vos symptômes, vous donner d'autres médicaments, diminuer la dose ou vous demander de boire plus de liquides.
- **Si vous présentez une éruption cutanée**, prévenez votre médecin ou infirmier/ère dès que possible. Votre médecin pourra vous donner un médicament pour la traiter, interrompre le traitement par Ogsiveo ou diminuer la dose.
- **Problèmes ovariens.** Vous pourriez présenter des symptômes tels que des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une sécheresse vaginale et des modifications du cycle menstruel, notamment des règles irrégulières ou l'absence de règles. Ces effets secondaires ont disparu chez la majorité des femmes ayant poursuivi le traitement et chez toutes les femmes ayant cessé de prendre Ogsiveo.

Examens :

- Votre médecin effectuera des analyses sanguines pour vérifier vos électrolytes (sels) et le fonctionnement de votre foie pendant le traitement.
- **Cancers de la peau.** Certains types de cancer de la peau, appelés carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde, ont été rapportés chez des patients prenant Ogsiveo. Pendant le traitement par Ogsiveo, votre médecin devra effectuer des examens réguliers de votre peau. Informez votre médecin ou infirmier/ère en cas d'apparition de nouvelles lésions de la peau ou de modifications de lésions existantes, comme une petite bosse de couleur blanche ou chair, une plaque rouge écailleuse, une plaie ouverte ou une verrue qui peut former des croûtes ou saigner facilement.

Enfants et adolescents

Ogsiveo ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population. Ogsiveo peut nuire à la croissance osseuse chez les enfants en croissance.

Autres médicaments et Ogsiveo

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes, pendant votre traitement par Ogsiveo.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Clarithromycine, érythromycine – utilisées pour traiter les infections bactériennes
- Itraconazole, kétoconazole, fluconazole – utilisés pour traiter des infections fongiques graves
- Cyclosporine, tacrolimus – utilisés pour prévenir le rejet de greffe
- Fostamatinib – utilisé en cas de faible nombre de plaquettes dans le sang
- Ritonavir, atazanavir, éfavirenz et étravirine – utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA
- Diltiazem – utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et les douleurs thoraciques
- Contraceptifs hormonaux (voir la rubrique « Contraception chez les hommes et les femmes » ci-dessous)
- Rifampicine – utilisée pour traiter la tuberculose
- Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital – utilisés pour traiter l'épilepsie
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé contre la dépression

- Midazolam – utilisé pour l’anesthésie, la sédation ou pour diminuer l’anxiété
- Digitoxine, dofétilide – utilisés pour traiter des problèmes cardiaques ou corriger les battements cardiaques irréguliers
- Warfarine – utilisée pour fluidifier le sang
- Antiacides (médicaments à courte durée d’action contenant des minéraux tels que le calcium, le magnésium, l’aluminium ou le bicarbonate qui neutralisent l’acidité de l’estomac). Ces médicaments peuvent interférer avec l’absorption d’Ogsiveo et réduire son efficacité. Ogsiveo doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l’antiacide.
- Antagonistes des récepteurs H2 (p. ex., famotidine et cimétidine) et inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex., oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole) – utilisés pour réduire l’acidité de l’estomac. Ces médicaments peuvent interférer avec l’absorption d’Ogsiveo et réduire son efficacité. Ils ne doivent pas être pris pendant le traitement par Ogsiveo.

Ogsiveo avec des aliments et boissons

Évitez de consommer du pamplemousse et du jus de pamplemousse lorsque vous prenez Ogsiveo, car cela pourrait augmenter la probabilité et/ou la gravité des effets indésirables.

Grossesse

Ne prenez pas Ogsiveo si vous êtes enceinte. Si vous êtes une femme en âge d’avoir des enfants, votre médecin vérifiera si vous êtes enceinte avant de commencer le traitement par Ogsiveo. Vous devrez également faire des tests de grossesse pendant votre traitement si vous n’avez plus vos règles ou si vous avez des saignements menstruels inhabituels. Si vous pensez être enceinte, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Si vous êtes enceinte, vous devez arrêter de prendre Ogsiveo. Ogsiveo peut être nocif pour le bébé à naître s’il est pris pendant la grossesse.

Contraception chez les hommes et les femmes

Si vous êtes une femme en âge d’avoir des enfants ou un homme ayant une partenaire en âge d’avoir des enfants, vous devez utiliser au moins une méthode de contraception hautement efficace (comme un dispositif intra-utérin) ou deux méthodes de contraception complémentaires, dont une méthode barrière (comme des préservatifs en association avec du spermicide) pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose. Discutez avec votre professionnel de santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir.

Allaitement

On ignore si Ogsiveo passe dans le lait maternel. N’allaitiez pas pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Fertilité

D’après les études menées chez l’animal, Ogsiveo peut altérer la fertilité des femelles et des mâles. On ne dispose d’aucune donnée sur la fertilité chez l’humain.

Les femmes en âge d’avoir des enfants ne doivent pas donner d’ovules (ovocytes) pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Les hommes ne doivent pas faire don de sperme pendant le traitement par Ogsiveo et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ogsiveo n’a pas d’effet ou qu’un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, étant donné que de la fatigue et des étourdissements peuvent survenir chez les patients prenant du nirogacostat, faites preuve de prudence si vous ressentez ces effets secondaires.

Ogsiveo contient du lactose

Ogsiveo contient du lactose. Si un médecin vous a dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ogsiveo contient du sodium

Chaque comprimé pelliculé contient moins de 23 mg de sodium (principal composant du sel de table/de cuisine). Cela signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ogsiveo contient du jaune orangé S (E 110)

Ogsiveo contient le colorant jaune orangé S (E 110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Ogsiveo ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de 150 mg deux fois par jour, une dose le matin et une dose le soir.

Prendre Ogsiveo

- Avaler le comprimé entier.
- Ne pas casser, écraser ou mâcher le comprimé. Le comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas.
- Ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant que vous prenez Ogsiveo.
- Si votre médecin vous a dit de prendre un antiacide, prenez Ogsiveo 2 heures avant ou 2 heures après l'antiacide (voir la rubrique 2 « Autres médicaments et Ogsiveo »).

Si vous avez pris plus d'Ogsiveo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Vous pourriez présenter une diarrhée, des nausées, des vomissements et des saignements de nez.

Si vous oubliez de prendre Ogsiveo

Ne prenez pas la dose oubliée et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- **Si vous présentez une diarrhée sévère ou une diarrhée qui dure plus de deux jours et qui ne disparaît pas sous traitement, arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.** Très fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- **Si vous présentez une éruption cutanée, des petites boules douloureuses au niveau de l'aîne, des aisselles, des fesses ou sous les seins, ou des boutons à la base des poils ou des cheveux, prévenez votre médecin ou infirmier/ère dès que possible.** Très fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Autres effets indésirables

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- nausée
- plaies ou douleur dans la bouche (stomatite)
- sécheresse de la bouche
- sécheresse de la peau
- démangeaisons (prurit)
- chute des cheveux (alopécie)
- inflammation des follicules pileux (folliculite)
- faibles taux de phosphate (hypophosphatémie) et de potassium (hypokaliémie) mesurés lors des analyses de sang
- maux de tête
- étourdissements
- variations des taux de protéines (protéinurie) et de sucre (glycosurie) dans l'urine
- augmentation du nombre d'un type de globule blanc (éosinophilie)
- résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (augmentation du taux d'alanine aminotransférase [ALAT] et du taux d'aspartate aminotransférase [ASAT])
- problèmes ovariens, comme bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale et modifications du cycle menstruel, y compris règles irrégulières ou absence de règles (toxicité ovarienne)
- toux
- infections des voies respiratoires supérieures (nez et gorge)
- difficulté à respirer (dyspnée)
- saignements de nez (épistaxis)
- fatigue
- symptômes pseudo-grippaux (syndrome grippal)

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- affection douloureuse de la peau qui entraîne l'apparition de boules et d'abcès dans les zones où se trouvent les glandes sudoripares (qui sécrètent la sueur), comme l'aîne et les aisselles (hidrosadénite)
- cancer de la peau (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde). Les symptômes peuvent inclure une petite bosse de couleur blanche ou chair, une plaque rouge écailleuse, une plaie ouverte ou une verrue qui peut former des croûtes ou saigner facilement
- problèmes rénaux (trouble rénal tubulaire)
- fracture osseuse

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le [système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ogsiveo ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver ce médicament à une température inférieure à 25 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ogsiveo

La substance active est le nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg de nirogacestat (sous forme de dihydrobromure de nirogacestat).

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium.

Pelliculage : copolymère greffé d'alcool polyvinylique et de polyéthylèneglycol (E 1209), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), monocaprylocaprate de glycérol (type I)/mono et diglycérides d'acides gras (E471), alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203), Jaune orangé S (E110), oxyde de fer jaune (E172).

Voir la rubrique 2 « Ogsiveo contient du lactose, du sodium et du jaune orangé S ».

Comment se présente Ogsiveo et contenu de l'emballage extérieur

Ogsiveo 50 mg, comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés d'Ogsiveo à 50 mg sont ronds et de couleur orange, avec la mention « 50 » gravée sur une face, et leur diamètre est de 8 mm. Les comprimés sont conditionnés dans un flacon en PEHD scellé par induction avec fermeture de sécurité enfants, contenant 120 ou 180 comprimés.

Ogsiveo 100 mg, comprimés pelliculés / Ogsiveo 150 mg, comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés d'Ogsiveo à 100 mg sont ronds et de couleur orange clair, avec la mention « 100 » gravée sur une face, et leur diamètre est de 10 mm.

Les comprimés pelliculés d'Ogsiveo à 150 mg sont ovales et de couleur jaune-orange, avec la mention « 150 » gravée sur une face, et leur taille est de 8,5 x 17,5 mm.

Les comprimés sont conditionnés dans des boîtes contenant 56 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées en PVC/PVDC transparentes de 14 comprimés chacune.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Patheon France S.A.S

40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.