

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete
Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete
Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 57,8 mg laktoze hidrata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži bojilo *sunset yellow FCF* (E110).

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 115,7 mg laktoze hidrata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži bojilo *sunset yellow FCF* (E110).

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 173,5 mg laktoze hidrata.

Jedna filmom obložena tableta sadrži *sunset yellow FCF* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bikonveksne, narančaste filmom obložene tablete promjera 8 mm, s utisnutom oznakom „50” na jednoj strani.

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete

Okrugle, svjetlonarančaste filmom obložene tablete promjera 10 mm, s utisnutom oznakom „100” na jednoj strani.

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete

Ovalne, žuto-narančaste filmom obložene tablete širine 8,5 mm i duljine 17,5 mm, s utisnutom oznakom „150” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ogsiveo je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim dezmoidnim tumorima kojima je potrebno sistemsko liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ogsiveo mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Ogsiveo iznosi 150 mg dvaput na dan, pri čemu se jedna doza uzima ujutro, a druga navečer. Navedena doza ne smije se premašiti.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Ogsiveo treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Ogsiveo, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Prilagodbe doze zbog nuspojava

Preporuke za prilagodbu doze u slučaju pojave odabranih nuspojava navedene su u Tablici 1.

U slučaju pojave drugih teških nuspojava ili za život opasnih nuspojava primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1 . stupnja ili početne razine. Liječenje lijekom Ogsiveo smije se ponovno uvesti samo u dozi od 100 mg dvaput na dan i tek nakon pomnog razmatranja potencijalne koristi liječenja i vjerojatnosti ponovnog nastupa nuspojave. Liječenje lijekom Ogsiveo treba trajno prekinuti u slučaju ponovnog nastupa teške ili za život opasne nuspojave nakon ponovnog uvođenja lijeka u smanjenoj dozi.

Dozu treba prilagoditi ako se u bolesnika jave sljedeće nuspojave (stupnjevi se temelje na Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje [engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE]):

Tablica 1: Preporuke za prilagodbu doze u slučaju nuspojava u bolesnika liječenih lijekom Ogsiveo

Nuspojava	Preporučena intervencija
Proljev	
Proljev 3. stupnja koji traje ≥ 3 dana unatoč maksimalnoj farmakoterapiji	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Kožne reakcije	
Folikulitis 3. stupnja	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se reakcija ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Makulopapularni osip 3. stupnja	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se reakcija ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Hidradenitis 3. stupnja	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se reakcija ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Poremećaji elektrolita	
Hipofosfatemija 3. stupnja koja traje ≥ 7 dana unatoč maksimalnoj nadomjesnoj terapiji	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Hipokalijemija 3. stupnja unatoč maksimalnoj nadomjesnoj terapiji	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se nuspojava ne ublaži do $\leq 1.$ stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Poremećaji funkcije jetre	
Vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) ≥ 3 do $5 \times$ iznad gornje granice normale (GGN)	Primjenu lijeka Ogsiveo treba odgoditi dok se ALT i/ili AST ne vrate na vrijednost $< 3 \times$ GGN ili početnu vrijednost, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan.
Vrijednosti ALT-a ili AST-a $> 5 \times$ GGN	Liječenje lijekom Ogsiveo treba trajno prekinuti.
Druge nuspojave	
Anafilaksija ili druga teška reakcija preosjetljivosti	Liječenje lijekom Ogsiveo treba trajno prekinuti.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

Klinički podaci u bolesnika u dobi od 65 ili više godina su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Ne preporučuje se primjena lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Ne preporučuje se primjena lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ogsiveo u djece u dobi od 2 do 18 godina nisu ustanovljene. Ogsiveo se ne smije primjenjivati u djece u dobi od rođenja do manje od 2 godine zbog mogućih sigurnosnih problema povezanih sa strukturnim i funkcionalnim rastom. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Ogsiveo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Tablete se ne smiju lomiti, žvakati ni drobiti jer trenutno nema dostupnih podataka koji podupiru druge načine primjene.

Bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju grejpa i soka od grejpa dok uzimaju Ogsiveo (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- žene reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Proljev

U bolesnika liječenih nirogacestatom prijavljen je proljev (vidjeti dio 4.8). Bolesnike u kojih se tijekom liječenja nirogacestatom javi proljev treba nadzirati i liječiti antidijaroicima. Kod proljeva 3. stupnja koji traje ≥ 3 dana unatoč maksimalnoj farmakoterapiji primjenu nirogacestata treba odgoditi dok se proljev ne ublaži do ≤ 1 . stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U bolesnika liječenih nirogacestatom prijavljene su dermatološke reakcije, uključujući makulopapularni osip, folikulitis i hidradenitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati tijekom cijelog liječenja zbog moguće pojave dermatoloških reakcija te liječiti kako je klinički indicirano. Kod dermatoloških reakcija 3. stupnja primjenu nirogacestata treba odgoditi dok se one ne ublaže do ≤ 1 . stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Toksični učinci na jajnike

U bolesnica reproduktivne dobi liječenih nirogacestatom prijavljeni su toksični učinci na jajnike (vidjeti dio 4.8). Toksični učinci na jajnike, koji se utvrđuju na temelju odstupanja u razinama spolnih hormona ili pojave simptoma perimenopauze, prijavljeni su u 75 % žena reproduktivne dobi koje su primale nirogacestat u ispitivanju DeFi. U 79 % žena reproduktivne dobi zabilježeno je povlačenje toksičnih učinaka na jajnike tijekom liječenja. Podaci dobiveni praćenjem dostupni su za sve osim dviju od 27 bolesnica; nakon prekida liječenja prijavljeno je da su se toksični učinci na jajnike povukli u svih žena reproduktivne dobi za koje su bili dostupni podaci (vidjeti dio 4.8). Učinci nirogacestata na plodnost u ljudi nisu poznati. Rezultati ispitivanja na životinjama ukazuju na moguće smanjenje plodnosti u žena. Žene reproduktivne dobi treba prije početka liječenja nirogacestatom upozoriti na rizik od toksičnih učinaka na jajnike. Bolesnice treba pratiti zbog mogućih promjena u redovitosti menstrualnog ciklusa ili razvoja simptoma nedostatka estrogena, uključujući navale vrućine, noćno znojenje i suhoću rodnice.

Poremećaji elektrolita

U bolesnika liječenih nirogacestatom prijavljeni su poremećaji elektrolita, uključujući hipofosfatemiju i hipokalijemiju (vidjeti dio 4.8). Potrebno je redovito kontrolirati razine fosfata i kalija te po potrebi uvesti nadomjesnu terapiju. Kod hipofosfatemije 3. stupnja koja traje ≥ 7 dana unatoč maksimalnoj nadomjesnoj terapiji primjenu nirogacestata treba odgoditi dok se ona ne ublaži do ≤ 1 . stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2). Kod hipokalijemije

3. stupnja bilo kojeg trajanja unatoč maksimalnoj nadomjesnoj terapiji primjenu nirogacestata treba odgoditi dok se ona ne ublaži do ≤ 1 . stupnja ili početne razine, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji funkcije jetre

U bolesnika liječenih nirogacestatom prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a (vidjeti dio 4.8). Potrebno je redovito provoditi testove funkcije jetre. Kod vrijednosti ALT-a ili AST-a ≥ 3 do $5 \times \text{GGN}$ primjenu nirogacestata treba odgoditi dok se ALT i/ili AST ne vrate na vrijednost $< 3 \times \text{GGN}$ ili početnu vrijednost, a zatim nastaviti u dozi od 100 mg dvaput na dan. Kod vrijednosti ALT-a ili AST-a $> 5 \times \text{GGN}$ liječenje nirogacestatom treba trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Nemelanomski rak kože

U bolesnika liječenih nirogacestatom prijavljeni su slučajevi nemelanomskog raka kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) (vidjeti dio 4.8). Dermatološke preglede potrebno je provoditi prije početka liječenja nirogacestatom i redovito tijekom liječenja. Slučajeve treba liječiti u skladu s kliničkom praksom, a bolesnici mogu nastaviti liječenje nirogacestatom bez prilagodbe doze.

Embriofetalna toksičnost – kontracepcija u muškaraca i žena

Nirogacestat može uzrokovati oštećenje ploda kad se primjenjuje u trudnica (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Bolesnice treba upoznati s mogućim rizikom za plod. Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću prije početka liječenja nirogacestatom. Testiranje na trudnoću treba razmotriti i tijekom liječenja nirogacestatom u žena reproduktivne dobi s amenorejom. Žene reproduktivne dobi koje primaju nirogacestat moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze nirogacestata (vidjeti dio 4.6). Ženama reproduktivne dobi treba napomenuti da odmah obavijeste zdravstvenog radnika ako zatrudne ili posumnjaju na trudnoću te da u slučaju trudnoće moraju prekinuti primjenu nirogacestata.

Bolesnicima muškog spola koji imaju partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja nirogacestatom i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze nirogacestata (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti dijelove 2. i 6.1). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži bojilo *sunset yellow FCF* (E110) (vidjeti dijelove 2. i 6.1) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Jedna filmom obložena tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija (vidjeti dio 6.1).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Nirogacestat se prvenstveno metabolizira putem enzima CYP3A4 i supstrat je P-glikoproteina (P-gp).

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije nirogacestata u serumu

Učinak umjerenih i snažnih inhibitora CYP3A4

U kliničkom ispitivanju istodobna primjena itrakonazola (snažnog inhibitora CYP3A4 i P-gp inhibitora) je povećala $C_{\max}$ nirogacestata za 2,5 puta, a njegov AUC za 8,2 puta. Očekuje se i da će istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A4 dovesti do klinički značajnih povećanja izloženosti.

Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. klaritromicina, oralnog ketokonazola, itrakonazola) i umjerenih inhibitora CYP3A4 (npr. eritromicina i flukonazola).

Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu drugih lijekova koji ne inhibiraju ili minimalno inhibiraju CYP3A4. Ako takvi lijekovi nisu dostupni, primjenu lijeka Ogsiveo treba odmah privremeno prekinuti dok traje liječenje snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP3A4.

Tijekom liječenja lijekom Ogsiveo bolesnici trebaju izbjegavati konzumaciju grejpa i soka od grejpa jer oni sadrže inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentracije nirogacestata u serumu

Učinak snažnih i umjerenih induktora CYP3A4

Učinci induktora CYP3A4 na izloženost nirogacestatu nisu se ocjenjivali u kliničkom ispitivanju. Očekuje se da će umjereni i snažni induktori dovesti do klinički značajnih smanjenja izloženosti nirogacestatu, što bi moglo dovesti do smanjene djelotvornosti. Stoga je potrebno izbjegavati istodobno liječenje snažnim induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, fenobarbitalom i gospinom travom) i umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. efavirenzom i etravirinom). U bolesnika u kojih je indicirana primjena induktora CYP3A4 potrebno je odabrati druge lijekove s manjim potencijalom za indukciju enzima.

Učinak lijekova koji smanjuju količinu želučane kiseline

Topljivost nirogacestata ovisi o pH vrijednosti i značajno je smanjena pri pH vrijednosti većoj od 6,0. Učinci lijekova koji smanjuju količinu želučane kiseline (tj. antagonista H_2 -receptora, inhibitora protonske pumpe i antacida) na izloženost nirogacestatu nisu se ocjenjivali u kliničkom ispitivanju. Međutim, istodobna primjena tih lijekova može smanjiti bioraspoloživost nirogacestata. Istodobna primjena lijeka Ogsiveo s inhibitorima protonske pumpe i antagonistima H_2 -receptora se ne preporučuje. Ipak, ako se istodobna primjena s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline ne može izbjeći, Ogsiveo se može primjenjivati s vremenskim razmakom, tj. 2 sata prije ili 2 sata nakon primjene antacida.

Učinci nirogacestata na farmakokinetiku drugih lijekova

Supstrati CYP enzima

Ispitivanje interakcija s drugim lijekovima provedeno u zdravih dobrovoljaca radi ocjene učinaka višekratnih doza nirogacestata od 95 mg jedanput na dan na izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu CYP3A4, ukazalo je na povećanje vrijednosti $C_{\max}$ midazolama za 1,3 puta i povećanje njegova AUC-a za 1,6 puta. Učinak kliničke doze nirogacestata (150 mg dvaput na dan) na izloženost midazolamu nije se ispitivao i mogao bi biti drugačiji. Ogsiveo se ne smije primjenjivati istodobno sa supstratima CYP3A4 koji imaju uzak terapijski indeks (npr. ciklosporinom, takrolimusom, digitoksinom, varfarinom, karbamazepinom).

Budući da nije provedeno ispitivanje učinka nirogacestata na izloženost sistemskim kontracepcijskim steroidima, nije poznato smanjuje li nirogacestat učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

In vitro ispitivanja su pokazala da nirogacestat može inducirati CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6, što znači da postoji rizik od smanjenja izloženosti supstratima tih enzima kod istodobne primjene nirogacestata. Kad se supstrati CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6 primjenjuju s

lijekom Ogsiveo, potrebno je ocijeniti potencijalno smanjenje djelotvornosti tih supstrata, a možda će biti potrebno i prilagoditi njihovu dozu radi održavanja optimalnih koncentracija u plazmi.

Sustavi prijenosnika lijekova

Ispitivanje interakcija s drugim lijekovima nakon primjene jednokratne doze pokazalo je da nirogacestat nije utjecao na izloženost dabigatranu, P-gp supstratu, što podupire izostanak klinički značajne inhibicije P-gpa nirogacestatom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi i muškarcima koji imaju partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja lijekom Ogsiveo (vidjeti dio 4.4).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka Ogsiveo (vidjeti dio 4.4). Nije poznato smanjuje li nirogacestat učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem. Bolesnicama treba savjetovati da koriste najmanje jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući mehaničku metodu, tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka Ogsiveo. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da odmah obavijeste zdravstvenog radnika ako zatrudne ili posumnjaju na trudnoću te da u slučaju trudnoće moraju prekinuti primjenu lijeka Ogsiveo. Žene reproduktivne dobi ne smiju donirati jajne stanice (oocite) tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka Ogsiveo.

Bolesnici muškog spola koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka Ogsiveo (vidjeti dio 4.4). Bolesnici muškog spola ne smiju donirati spremu tijekom liječenja i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka Ogsiveo.

Trudnoća

Na temelju nalaza iz ispitivanja na životinjama i njegovog mehanizma djelovanja, Ogsiveo može uzrokovati oštećenje ploda kad se primjenjuje u trudnica. Ogsiveo je kontraindiciran u trudnica (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3). Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Ogsiveo. Testiranje na trudnoću treba razmotriti i tijekom liječenja lijekom Ogsiveo u žena reproduktivne dobi s amenorejom. Bolesnice treba upoznati s mogućim rizikom za plod. Ako bolesnica zatrudni dok uzima Ogsiveo, liječenje se mora prekinuti. Jedna žena koja je zatrudnjela tijekom liječenja nirogacestatom u sklopu ispitivanja DeFi prijavila je spontani pobačaj.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti nirogacestata ili njegovih metabolita u majčinom mlijeku ili mlijeku životinja, kao ni o učincima na dojenče ili proizvodnju mlijeka. Zbog moguće pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, žene ne smiju dojititi tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinaka na plodnost u ljudi. Nije poznat učinak lijeka Ogsiveo na plodnost u ljudi. Nalazi iz ispitivanja na životinjama ukazuju na moguće smanjenje muške i ženske plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ogšiveo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da se tijekom liječenja nirogacestatom mogu javiti umor i omaglica (vidjeti dio 4.8), bolesnici u kojih se jave navedene nuspojave trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su: proljev (85 %), osip (65 %), toksični učinci na jajnike u žena reproduktivne dobi (60 %), mučnina (59 %), umor (50 %), hipofosfatemija (50 %), glavobolja (40 %) i stomatitis (40 %).

Najčešća prijavljena ozbiljna nuspojava bili su toksični učinci na jajnike (prijevremena menopauza, 3 %). Najčešće teške nuspojave bile su proljev (16 %) i hipofosfatemija (13 %).

Zbog nuspojave je liječenje nirogacestatom trajno prekinuto 19 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su proljev (5 %), toksični učinci na jajnike (5 %) i povišena vrijednost ALT-a (3%).

Učestalost privremenog prekida primjene nirogacestata zbog nuspojave iznosila je 59 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene lijeka bile su proljev (11 %), makulopapularni osip (10 %), hipofosfatemija (6 %) i mučnina (5 %).

Učestalost smanjenja doze nirogacestata zbog nuspojave iznosila je 44 %. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze bile su proljev (9 %), makulopapularni osip (6 %), stomatitis (3 %) i hipofosfatemija (3 %).

Tablični prikaz nuspojave

Osim ako nije drugačije navedeno, učestalosti nuspojave temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, utvrđenih u 88 bolesnika koji su u sklopu kliničkih ispitivanja bili izloženi nirogacestatu u dozi od 150 mg dvaput na dan tijekom medijana trajanja liječenja od 21,5 mjeseci.

Nuspojave se navode prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Prijavljene nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi	3. – 4. stupanj
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često	vrlo često
	mučnina	vrlo često	često
	stomatitis ^a	vrlo često	često
	suha usta	vrlo često	--
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^b	vrlo često	često
	alopecija	vrlo često	--
	folikulitis	vrlo često	često
	hidradenitis	često	često
	suha koža	vrlo često	--
	pruritus	vrlo često	--
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	karcinom bazalnih stanica	često	--
	karcinom skvamoznih stanica ^c	često	--
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često
	hipokalijemija	vrlo često	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često	--
	omaglica	vrlo često	--
Pretrage	proteinurija	vrlo često	--
	glikozurija	vrlo često	--
Poremećaji krvi i limfnog sustava	eozinofilija	vrlo često	--
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poremećaj bubrežnih tubula	često	--
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	prijelom kosti ^d	često	--
Poremećaji jetre i žuči	povišena vrijednost ALT-a	vrlo često	često
	povišena vrijednost AST-a	vrlo često	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	toksični učinci na jajnike ^e	vrlo često	--
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	vrlo često	--
	infekcija gornjeg dišnog sustava ^f	vrlo često	--
	dispneja	vrlo često	--
	epistaksa	vrlo često	--
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	često
	bolest nalik gripi	vrlo često	--

^a Stomatitis uključuje stomatitis, ulceraciju u ustima, oralnu bol i orofaringealnu bol.

^b Osip uključuje makulopapularni osip, akneiformni dermatitis, osip, eritematozni osip, pruritički osip i papularni osip.

^c Karcinom skvamoznih stanica uključuje karcinom skvamoznih stanica kože i karcinom skvamoznih stanica.

^d Prijelom kosti uključuje prijelom, prijelom stopala, prijelom šake, prijelom palčane kosti, prijelom kuka i prijelom rebra.

^e Toksični učinci na jajnike uključuju zatajenje jajnika, prijevremenu menopauzu, amenoreju, oligomenoreju, neredovitu menstruaciju, dismenoreju, obilno menstrualno krvarenje, vulvovaginalnu suhoću, navale vrućine, smanjenu razinu anti-Müllerova hormona (AMH) i povišenu razinu folikulostimulirajućeg hormona (FSH).

^f Infekcija gornjeg dišnog sustava uključuje infekciju gornjeg dišnog sustava, virusnu infekciju gornjeg dišnog sustava, akutni sinusitis i sinusitis.

-- Nije prijavljen nijedan slučaj.

Opis odabranih nuspojava

Podaci opisani u nastavku odražavaju rezultate randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja faze 3 DeFi u kojem su bolesnici s dezmoidnim tumorima primali 150 mg nirogacestata dvaput na dan (N = 69) ili placebo dvaput na dan (N = 72).

Proljev

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi proljev je prijavljen u 84 % bolesnika liječenih nirogacestatom u odnosu na njih 35 % koji su primali placebo. Događaji 3. stupnja zabilježeni su u 16 % odnosno 1 % bolesnika (vidjeti dio 4.4). Proljev ≤ 2 . stupnja povukao se u 74 % bolesnika koji su nastavili primati nirogacestat. Medijan vremena do prvog nastupa proljeva u bolesnika liječenih nirogacestatom iznosio je 9 dana (raspon: od 2 do 234 dana). Proljev je u 10 % bolesnika liječenih nirogacestatom doveo do smanjenja doze, a u njih 7 % do prekida liječenja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi prijavljena je veća incidencija dermatoloških reakcija u bolesnika liječenih nirogacestatom nego u onih koji su primali placebo. Te su reakcije uključivale makulopapularni osip (32 % naspram 6 %), hidradenitis (9 % naspram 0) i folikulitis (13 % naspram 0) (vidjeti dio 4.4). Medijan vremena do nastupa događaja osipa iznosio je 22 dana (raspon: od 2 do 603 dana). U 9 % bolesnika liječenih nirogacestatom zabilježeno je smanjenje doze zbog poremećaja kože i potkožnog tkiva, uključujući makulopapularni osip u 4 % bolesnika i hidradenitis u 3 % bolesnika. Zbog makulopapularnog osipa liječenje je prekinuto u 1 % bolesnika.

Toksični učinci na jajnike

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi 75 % žena reproduktivne dobi liječenih nirogacestatom prijavilo je toksične učinke na jajnike (koji su se definirali kao zatajenje jajnika, prijevremena menopauza, amenoreja, oligomenoreja i menopauza), dok među bolesnicama koje su primale placebo nije prijavljen nijedan takav slučaj. Zabilježena su tri ozbiljna slučaja toksičnih učinaka na jajnike; sva tri odnosila su se na prijevremenu menopauzu, što predstavlja 11 % svih ispitanica koje su prijavile toksične učinke na jajnike. Medijan vremena do prvog nastupa toksičnih učinaka na jajnike iznosio je 8,9 tjedana (raspon: od 1 dana do 54 tjedna), a ukupni medijan trajanja iznosio je 18,9 tjedana (raspon: od 11 dana do 215 tjedana). U 79 % žena reproduktivne dobi zabilježeno je povlačenje toksičnih učinaka na jajnike tijekom liječenja. Podaci dobiveni praćenjem dostupni su za sve osim dviju od 27 bolesnica; nakon prekida liječenja prijavljeno je da su se toksični učinci na jajnike povukli u svih žena reproduktivne dobi za koje su bili dostupni podaci. Medijan vremena do njihova povlačenja nakon prekida primjene nirogacestata iznosio je 10,9 tjedana (raspon: od 4 do 18 tjedana). Učinci nirogacestata na plodnost nisu poznati (vidjeti dio 4.4). Utvrđena je povezanost između izloženosti nirogacestatu i odgovora u vidu razina folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu koje linearno rastu s povećanjem koncentracija nirogacestata u serumu.

Poremećaji elektrolita

U bolesnika koji su u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi primali nirogacestat prijavljeni su poremećaji elektrolita, uključujući hipofosfatemiju (43 %) i hipokalijemiju (12 %), koje su zabilježene u 7 % odnosno 1 % onih koji su primali placebo. Medijan vremena do prvog nastupa hipofosfatemije iznosio je 15 dana (raspon: od 1 do 833 dana), a do prvog nastupa hipokalijemije 15 dana (raspon: od 1 do 57 dana). Događaji hipofosfatemije i hipokalijemije 3. stupnja zabilježeni su u 3 % bolesnika liječenih nirogacestatom, dok među onima koji su primali placebo nije zabilježen nijedan takav slučaj (vidjeti dio 4.4). Hipofosfatemija i hipokalijemija dovele su do smanjenja doze u 4 % odnosno 1 % bolesnika liječenih nirogacestatom. Liječenje je zbog hipofosfatemije prekinuto u 1 % bolesnika koji su primali nirogacestat.

Poremećaji funkcije jetre

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a u 19 % bolesnika koji su primali nirogacestat u odnosu na 8 % onih koji su primali placebo te povišenja vrijednosti AST-a u 17 % bolesnika koji su primali nirogacestat u odnosu na 11 % onih koji su primali placebo. Medijan vremena do prvog nastupa povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a iznosio je 22 dana (raspon za

ALT: od 8 do 924 dana; raspon za AST: od 1 do 1023 dana). Povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a 3. stupnja ($> 5 \times \text{GGN}$) zabilježena su u 3 % bolesnika liječenih nirogacestatom u odnosu na 1 % onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). Povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a dovela su do smanjenja doze u 1 % bolesnika liječenih nirogacestatom. Liječenje nirogacestatom prekinuto je u 4 % bolesnika zbog povišenja vrijednosti ALT-a odnosno u njih 3 % zbog povišenja vrijednosti AST-a.

Nemelanomski rak kože

U bolesnika koji su u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi primali nirogacestatat prijavljena je veća incidencija nemelanomskog raka kože u odnosu na one koji su primali placebo, uključujući karcinom skvamoznih stanica (3 % naspram 0) i karcinom bazalnih stanica (1 % naspram 0), pri čemu je jedan bolesnik prijavio obje vrste nemelanomskog raka kože (vidjeti dio 4.4). Dodatna dva slučaja nemelanomskog raka kože prijavljena su izvan dvostruko slijepe faze ispitivanja DeFi.

Učinak na proksimalne bubrežne tubule

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi opažene su glikozurija u 52 % bolesnika liječenih nirogacestatom u odnosu na 1 % onih koji su primali placebo te proteinurija u 46 % bolesnika liječenih nirogacestatom u odnosu na 39 % onih koji su primali placebo. Medijan vremena do nastupa glikozurije iznosio je 85 dana (raspon: od 55 do 600 dana), a do nastupa proteinurije 72 dana (raspon: od 38 do 937 dana). Jedan bolesnik u ispitivanju DeFi prijavio je poremećaj bubrežnih tubula uz pojačano izlučivanje mokraćne kiseline, glukoze i fosfata u urinu, ali bez prekomjernog izlučivanja proteina male molekularne mase (β_2 -mikroglobulina) ili bilo kakve promjene funkcije bubrega. Događaj je zbrinut smanjenjem doze.

Prijelom kosti

U dvostruko slijepoj fazi ispitivanja DeFi prijelomi kosti prijavljeni su u 6 % bolesnika liječenih nirogacestatom dok u bolesnika koji su primali placebo nisu prijavljeni. Nijedan prijavljeni slučaj prijeloma kosti nije bio ozbiljan i svi su bili 1. ili 2. stupnja težine. Medijan vremena do prvog nastupa događaja prijeloma kosti u bolesnika liječenih nirogacestatom iznosio je 125 dana (raspon: od 1 do 739 dana). Prijelom kosti nije ni u jednog bolesnika koji je primao nirogacestat doveo do smanjenja doze ili prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

Poremećaj epifize, koji se manifestira kao proširenje epifizne ploče rasta, prijavljen je u 4 od 26 (15 %) pedijatrijskih bolesnika s otvorenim pločama rasta koji su primali nirogacestatat izvan ispitivanja DeFi. Događaji su uključivali epifiziolizu, prijelom kuka, poremećaj epifize i osteonekrozu. Sva 4 pedijatrijska bolesnika bila su u dobi od 11 do 12 godina. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Očekuje se da će simptomi predoziranja lijekom Ogsiveo odražavati njegovo pojačano farmakološko djelovanje, a mogu uključivati proljev, mučninu, povraćanje, hipofosfatemiju, povišene vrijednosti transaminaza i epistaksu.

Liječenje predoziranja

Budući da se Ogsiveo u velikoj mjeri veže za proteine, ne očekuje se da će se moći ukloniti dijalizom u bolesnika s normalnim razinama proteina u serumu. U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti liječenje lijekom Ogsiveo i uvesti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XX81

Mehanizam djelovanja

Nirogacestat je reverzibilan i nekompetitivan inhibitor gama-sekretaze koji blokira proteolitičku aktivaciju receptora Notch.

Elektrofiziologija srca

Učinci koncentracije nirogacestata na produljenje QTc intervala predviđeni su analizom utemeljenom na modelu. Pri očekivanoj vrijednosti C_{max} kod primjene supratrapijskih doza intervali pouzdanosti od 90 % za predviđenu srednju vrijednost promjene QTcF intervala bili su manji od 10 milisekundi (ms). Stoga se terapijske doze lijeka Ogsiveo ne povezuju s klinički značajnim produljenjem QTcF intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje DeFi bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano (1 : 1), dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u odraslih bolesnika s progresivnim dezmoidnim tumorima. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici s histološki potvrđenim dezmoidnim tumorima koji su unutar 12 mjeseci od probira progredirali za ≥ 20 % izmjereno prema verziji 1.1 kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) i ako daljnja progresija bolesti nije neposredno izlagala bolesnike značajnom riziku. Randomizacija je bila stratificirana na temelju lokacije(a) cilnog tumora (intraabdominalni ili ekstraabdominalni). Bolesnici koji su imali više ciljnih tumora i unutar i izvan abdomena klasificirali su se kao bolesnici s intraabdominalnim tumorima. Bolesnici su primali 150 mg nirogacestata ili placeba peroralno dvaput na dan tijekom 28-dnevnih ciklusa, i to sve do progresije bolesti, smrti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). Progresija se utvrđivala na temelju radiografske ocjene zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva prema verziji 1.1 RECIST kriterija, kliničke ocjene ispitivača uz potvrdu zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), promjenu rezultata za bol od početka ispitivanja do 10. ciklusa, promjenu težine simptoma specifičnih za dezmoidne tumore od početka ispitivanja do 10. ciklusa, promjenu rezultata za sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i fizičko funkcioniranje od početka ispitivanja do 10. ciklusa te promjenu ukupne kvalitete života od početka ispitivanja do 10. ciklusa. Bol se mjerila na temelju prosječnog 7-dnevnog rezultata za 3. pitanje (tj. najjača bol) kratkog upitnika o boli (engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF). Težina simptoma specifičnih za dezmoidne tumore i fizičko funkcioniranje mjerili su se ljestvicom za ocjenu simptoma i utjecaja dezmoidnih tumora GODDESS (engl. *GOUnder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale*).

Ukupno su randomizirana 142 bolesnika: 70 za primanje nirogacestata i 72 za primanje placeba. Sveukupno je medijan dobi iznosio 34 godine (raspon: od 18 do 76); 4 % bolesnika imalo je 65 ili više godina; 65 % činile su žene; 83 % bili su bijelci, 6 % crnci, 3 % Azijci, a 8 % ostali; 73 % bolesnika imalo je ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) funkcionalni status 0, njih 27 % ECOG funkcionalni status 1, a < 1 % ECOG funkcionalni status 2. Dvadeset i tri posto (23 %) bolesnika

imalo je ili samo intraabdominalnu ili intraabdominalnu i ekstraabdominalnu bolest, dok je njih 77 % imalo samo ekstraabdominalnu bolest. Četrdeset i jedan posto (41 %) bolesnika imalo je više žarišta bolesti (multifokalnu bolest), dok je njih 59 % imalo samo jedno žarište. Od 105 bolesnika s poznatim statusom somatskih mutacija tumora, njih 81 % imalo je mutaciju u genu *CTNNB1*, a 21 % mutaciju u genu *APC*. Sedamnaest posto (17 %) bolesnika imalo je obiteljsku adenomatoznu polipozu (engl. *familial adenomatous polyposis*, FAP) u obiteljskoj anamnezi. Dvadeset i tri posto (23 %) bolesnika prethodno nije primilo nikakvu terapiju, a njih 44 % primilo je ≥ 3 prethodne linije terapije. Prethodne terapije uključivale su sistemsku terapiju (61 %), kirurški zahvat (53 %) i radioterapiju (23 %). Trideset i šest posto (36 %) bolesnika prethodno je primalo kemoterapiju, a njih 33 % prethodno je primalo inhibitor tirozin kinaze. U 50 % bolesnika rezultat za 3. pitanje upitnika BPI-SF (najjača bol) iznosio je ≥ 2 na početku ispitivanja.

U nastavku su prikazani rezultati za djelotvornost u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT), koja je uključivala sve randomizirane bolesnike. Poboljšanja PFS-a i ORR-a išla su u prilog nirogacestatu, neovisno o početnim značajkama, uključujući lokaciju tumora i vrste prethodnih terapija.

Tablica 3: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s progresivnim dezmoidnim tumorima prema verziji 1.1 RECIST kriterija

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj (%) bolesnika s događajem	12 (17)	37 (51)
Radiografska progresija ^a	11 (16)	30 (42)
Klinička progresija ^a	1 (1)	6 (8)
Smrt	0	1 (1)
Medijan (mjeseci) (95 % CI) ^b	ND (ND; ND)	15,1 (8,4; ND)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,29 (0,15; 0,55)	
p-vrijednost ^c	< 0,001	
Stopa objektivnog odgovora ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95 % CI ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-vrijednost ^e	< 0,001	

Pokrate: CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*): potpun odgovor; ORR: stopa objektivnog odgovora; PR (engl. *partial response*): djelomičan odgovor; ND: nije dosegnuto

^a Prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva.

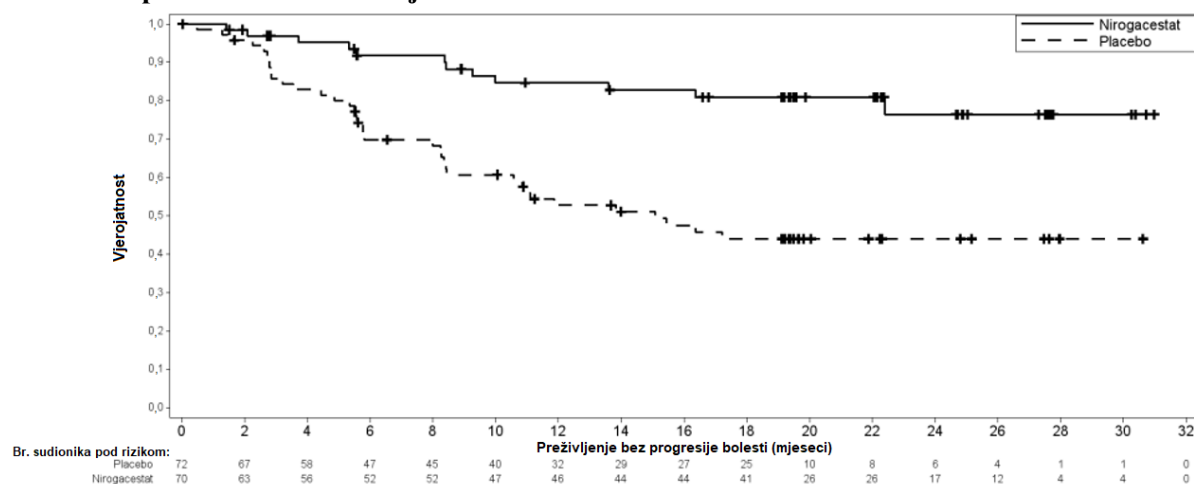
^b Dobiveno koristeći Kaplan-Meierovu metodologiju.

^c p-vrijednost iz jednostranog stratificiranog log-rang testa.

^d Dobiveno egzaktnom metodom utemeljenom na binomnoj raspodjeli.

^e p-vrijednost iz dvostranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a



Napomena: Medijan i intervali pouzdanosti od 95 % procijenjeni su Kaplan-Meierovom metodom. Zbog malog broja događaja u skupini liječenoj nirogacestatom nije bilo moguće procijeniti medijan vremena do progresije bolesti Kaplan-Meierovom metodom.

Ishodi prema procjeni bolesnika

Rezultate za PFS podupire promjena rezultata za najjaču bol prema procjeni bolesnika od početka ispitivanja do 10. ciklusa, koja govori u prilog nirogacestatu (-1,6 naspram -0,2; razlika srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata [engl. *least squares*, LS]: -1,3; 95 % CI: od -2,1 do -0,6; $p < 0,001$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ogsiveo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje sarkoma mekog tkiva (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Vršne koncentracije nirogacestata postižu se približno 1,5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost nirogacestata nakon peroralne primjene iznosi približno 19,2 % (raspon: 16,2 % – 24,3 %).

Distribucija

Procjenjuje se da omjer koncentracije nirogacestata u krvi i plazmi ljudi iznosi približno 0,5. Udio lijeka koji se veže za proteine u serumu iznosi približno 99,6 % *in vitro*. Nirogacestat se u velikoj mjeri veže i za ljudski serumski albumin i za α -1-kiseli glikoprotein, ali pokazuje veći afinitet za α -1-kiseli glikoprotein. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize procijenjeno je da prividni volumen distribucije nirogacestata nakon peroralne primjene u bolesnika s dezmoidnim tumorima iznosi 1430 l.

Biotransformacija

Nirogacestat se opsežno metabolizira, uglavnom posredstvom CYP3A4. Informacije o glavnim ili aktivnim metabolitima *in vivo* nisu potpune zbog ograničene mogućnosti otkrivanja metabolita koji nisu radioaktivno obilježeni. U krvotoku i tjelesnim izlučevinama otkriveni su brojni manji metaboliti.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog nirogacestata u zdravih ispitanika približno 65 % doze pronađeno je unutar 13 dana od primjene; 38 % eliminiralo se putem fecesa, 17 % eliminiralo se putem urina, a 10 % radioaktivnosti pronađeno je u izdahnutom zraku. Neizmijenjeni nirogacestat u urinu i fecesu čini manje od 0,01 %, odnosno 0,5 % primijenjene doze.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u populaciji s dezmoidnim tumorima procijenjeni prividni terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 23 sata. Prividni sistemski klirens nakon peroralne primjene iznosi približno 45 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost nirogacestatu proporcionalno raste s povećanjem jednokratnih i ponovljenih doza u rasponu od 50 do 150 mg.

Stanje dinamičke ravnoteže postiže se za približno 7 dana nakon ponovljene primjene. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi procijenjeni omjer akumulacije iznosi približno 1,5 u bolesnika s dezmoidnim tumorima.

Posebne populacije

Učinak oštećenja funkcije jetre

Farmakokinetika nirogacestata ocjenjivala se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre na temelju Child-Pugh klasifikacije. Umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na ukupnu izloženost nirogacestatu (AUC), no opaženo je smanjenje vršne izloženosti (C_{max}) za 28 %, uz veći volumen distribucije i dulji poluvijek.

Učinak oštećenja funkcije bubrega

Učinak oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku nirogacestata nije se ocjenjivao u posebnom kliničkom ispitivanju. U populacijskom farmakokinetičkom modelu nije opažena klinički značajna povezanost između vrijednosti parametara bubrežne funkcije i farmakokinetike nirogacestata. Od 335 ispitanika uključenih u populacijsku farmakokinetičku analizu dva su ispitanika imala blago, a još dva umjereno oštećenje funkcije bubrega. Populacijska farmakokinetička analiza nije uključivala ispitanike s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa većina je toksičnih učinaka bila povezana s inhibicijom gama-sekretaze. Ti su učinci uključivali atrofiju jajnika, promjene estrusnog ciklusa, smanjenu celularnost u limfnom tkivu povezanom s crijevima i smanjenu celularnost u mezenterijskim limfnim čvorovima. U ispitivanju u štakora opaženo je zadebljanje ploče rasta. Nadalje, uz sve razine doza koje su se ocjenjivale u ispitivanju u štakora utvrđeni su o dozi ovisni učinci koji su uključivali kroničnu progresivnu nefropatiju, plućnu fosfolipidozu i nekrozu žlijezda slinovnica. U ispitivanju u pasa učinci povezani s liječenjem zabilježeni su u crijevima, slezeni, žučnom mjehuru, jetri, bubrezima, testisima i jajnicima. Kod većine pasa su nalazi u crijevima i jetri bili povezani s generaliziranom upalom i popratnim kliničkim patološkim promjenama. U tromjesečnim ispitivanjima toksičnosti peroralnih doza u štakora i pasa nije utvrđena razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Najniža doza u ispitivanju u štakora iznosila je 5 mg/kg na dan (ekvivalentna doza u ljudi od 50 mg na dan), a u ispitivanju u pasa 2 mg/kg na dan (ekvivalentna doza u ljudi od 70 mg na dan). Sistemske izloženosti također su bile niže od onih koje se postižu u ljudi (AUC) nakon primjene nirogacestata u dozi od 150 mg dvaput na dan.

Kancerogenost

Čini se da signalizacija putem receptora Notch ima i onkogenu funkciju i funkciju supresije tumora. Kancerogeni potencijal nirogacestata ocjenjivao se u 6-mjesečnom ispitivanju u rasH2 transgeničnih miševa. Kod primjene doza do 100 mg/kg na dan opažena je povećana incidencija hemangiosarkoma. Kod primjene doza od 100 mg/kg na dan razine sistemske izloženosti (AUC) bile su niže (0,2 puta) od onih opaženih u ljudi kod primjene nirogacestata u dozi od 150 mg dvaput na dan. Nije se ocjenjivao kancerogeni potencijal u štakora.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nirogacestat je i u mužjaka i u ženki štakora uzrokovao smanjenje indeksa plodnosti, koje je bilo u korelaciji s atrofijom jajnika, smanjenim težinama testisa, smanjenom pokretljivošću spermija i učincima na morfologiju spermija. Nadalje, u ispitivanjima plodnosti zabilježen je rani gubitak zametka. U preliminarnom ispitivanju embriofetalnog razvoja nirogacestat je inducirao značajne i o dozi ovisne gubitke zametka, ranu resorpciju i smanjenu težinu ploda kod preživjelih zametaka. Ti su učinci zabilježeni kod primjene doze od 20 mg/kg na dan, kojom se postižu razine sistemske izloženosti niže (približno 0,45 puta) od onih opaženih u ljudi kod primjene nirogacestata u dozi od 150 mg dvaput na dan (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

makrogolpoli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani (E1209)
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
glicerolkaprilokaprat tipa 1/mono/digliceridi (E471)
poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran (E1203)
FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminium lake (E110)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zaštitnom folijom i zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 120 ili 180 tableta.

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete

Prozirni PVC/PVDC blisteri zatvoreni aluminijskom folijom koji sadrže 14 tableta. Jedno pakiranje sadrži 56 tableta u 4 blistera.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. kolovoza 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka Ogsiveo (nirogacestat) u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući načine komunikacije, plan distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je minimizirati izlaganje lijeku Ogsiveo (nirogacestat) *in utero* i posljedični mogući rizik od embriofetalne toksičnosti.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Ogsiveo (nirogacestat) stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek odnosno bolesnici za koje se očekuje da će primjenjivati Ogsiveo (nirogacestat) imaju pristup / dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- edukacijski materijal za liječnika
- karticu za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnika:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za zdravstvene radnike:

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Nirogacestat može uzrokovati embriofetalna oštećenja, uključujući gubitak ploda, kad se primjenjuje u trudnoći.
- Nirogacestat je kontraindiciran u trudnoći i žena reproduktivne dobi koje ne koriste visokoučinkovitu kontracepciju.
- Prije početka liječenja nirogacestatom mora se napraviti test na trudnoću koji mora biti negativan.
- Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja nirogacestatom i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze nirogacestata.
- Nirogacestat može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva.
- Bolesnicama treba savjetovati da koriste najmanje jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući mehaničku metodu.
- Žene reproduktivne dobi treba prije početka liječenja nirogacestatom informirati o mogućem riziku od embriofetalnih oštećenja i korištenju odgovarajućih metoda kontracepcije.
- Testiranje na trudnoću tijekom liječenja nirogacestatom treba razmotriti u žena reproduktivne dobi s amenorejom.
- Bolesnicima muškog spola koji imaju partnerice reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja nirogacestatom i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze nirogacestata.
- Bolesnicama treba napomenuti da odmah obavijeste liječnika ako posumnjaju na trudnoću.
- Bolesnicima treba dati karticu za bolesnika.

Kartica za bolesnika:

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Nirogacestat može uzrokovati embriofetalna oštećenja, uključujući gubitak ploda, kad se uzima tijekom trudnoće.
- Bolesnice koje mogu zatrudnjeti i bolesnici muškog spola čije partnerice mogu zatrudnjeti moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja nirogacestatom i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze.
- Ako ste žena koja može zatrudnjeti ili muškarac čija partnerica može zatrudnjeti, morate koristiti najmanje jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući mehaničku metodu.

- Ako tijekom liječenja nirogacestatom posumnjate na trudnoću, odmah se obratite svom onkologu. Ako ste trudni, ne smijete uzimati nirogacestat.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Podnositelj zahtjeva dužan je primijeniti učinkovite mjere (tj. razviti optimiziranu formulaciju, proizvodni postupak i/ili kontrolnu strategiju) kako bi se osiguralo da ukupna količina onečišćenja ASYM-136911 i ASYM-136912 ne premaši graničnu vrijednost prihvatljivog dnevnog unosa od 1,5 µg/dan tijekom cijelog roka valjanosti te podnijeti odgovarajući zahtjev za izmjenom odobrenja radi implementacije te(tih) promjene(a) i postroženja graničnih vrijednosti za sadržaj navedenih onečišćenja u gotovom lijeku na „ne više od 1,5 µg/dan” u zahtjevima kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti.	3. tromjesečje 2027.
Potrebno je dostaviti izvješće o napretku.	3. tromjesečje 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete
nirogacestat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i *sunset yellow FCF* (E110). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

120 filmom obloženih tableta

180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Tabletu progutati cijelu. Ne lomiti, žvakati ni drobiti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1932/001 120 filmom obloženih tableta
EU/1/25/1932/002 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ogsiveo 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Ogsiveo 50 mg tablete
nirogacestat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i E110. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta
120 tableta
180 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta. Tabletu progutati cijelu.
Ne lomiti, žvakati ni drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SpringWorks Therapeutics

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1932/001 120 filmom obloženih tableta

EU/1/25/1932/002 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete
nirogacestat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i *sunset yellow FCF* (E110). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Tabletu progutati cijelu. Ne lomiti, žvakati ni drobiti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1932/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ogsiveo 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete
nirogacestat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete
nirogacestat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i *sunset yellow FCF* (E110). Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Tabletu progutati cijelu. Ne lomiti, žvakati ni drobiti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1932/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ogsiveo 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete
nirogacestat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete
Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete
Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete
nirogacestat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ogsiveo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Ogsiveo
3. Kako uzimati Ogsiveo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ogsiveo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ogsiveo i za što se koristi

Ogsiveo je lijek koji sadrži djelatnu tvar nirogacestat, koja inhibira protein poznat pod nazivom gama-sekretaza. Inhibitori gama-sekretaze liječe rak tako što zaustavljaju aktivnost određenih proteina koji sudjeluju u rastu stanica raka.

Ogsiveo se koristi u odraslih za liječenje progresivnih (rastućih) dezmoidnih tumora (tumora mekog tkiva koji nastaju u fibroznom (vezivnom) tkivu, najčešće u rukama, nogama ili trbuhu, a koji se ne šire na druga mjesta). Koristi se u odraslih kojima je potreban lijek koji se primjenjuje kroz usta ili injekcijom (sistemska terapija).

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Ogsiveo

Nemojte uzimati Ogsiveo

- ako ste alergični na nirogacestat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni (pogledajte odlomak „Trudnoća” u nastavku)
- ako možete zatrudnjeti, a ne koristite visokoučinkovitu kontracepciju (kontrolu začeca) (pogledajte odlomak „Kontracepcija u muškaraca i žena” u nastavku)
- ako dojite (pogledajte odlomak „Dojenje” u nastavku)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako Vam se tijekom liječenja lijekom Ogsiveo javi bilo što od sljedećeg (pogledajte i dio 4. Moguće nuspojave).

- **Ako imate težak proljev ili proljev koji traje dulje od dva dana i ne odgovara na liječenje,** odmah prestanite uzimati ovaj lijek i posavjetujte se s liječnikom. Liječnik će možda privremeno

prekinuti liječenje lijekom Ogsiveo dok se simptomi ne ublaže, dati Vam druge lijekove, smanjiti dozu ili Vam reći da pijete više tekućine.

- **Ako imate osip**, što prije obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru. Liječnik će Vam možda dati lijek za liječenje tih tegoba ili privremeno prekinuti liječenje lijekom Ogsiveo ili smanjiti dozu lijeka.
- **Tegobe s jajnicima.** Moguća je pojava simptoma poput navala vrućine, noćnog znojenja, suhoće rodnice i promjena menstrualnog ciklusa, uključujući neredovitu menstruaciju ili izostanak menstruacije. Te su se nuspojave kod većine žena povukle još tijekom liječenja, a kod preostalih nakon prekida primjene lijeka Ogsiveo.

Pretrage:

- Liječnik će tijekom liječenja provoditi krvne pretrage kako bi Vam provjerio vrijednosti elektrolita (soli) i funkciju jetre.
- **Rak kože.** U bolesnika liječenih lijekom Ogsiveo prijavljene su određene vrste raka kože, koje se zovu karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica. Liječnik Vam treba redovito pregledavati kožu dok primete Ogsiveo. Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite pojavu novih ili promjenu postojećih kožnih oštećenja, kao što su mala bijela ili crvenkasta (boje mesa) kvržica, ljuskava crvena mrlja, otvorena ranica ili bradavica sklona krvarenju ili stvaranju kraste.

Djeca i adolescenti

Ogsiveo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u toj populaciji. Ogsiveo može štetno utjecati na rast kostiju djece u razvoju.

Drugi lijekovi i Ogsiveo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove, dok uzimate Ogsiveo.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- klaritromicin, eritromicin - koriste se za liječenje bakterijskih infekcija
- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol - koriste se za liječenje ozbiljnih gljivičnih infekcija
- ciklosporin, takrolimus - koriste se za sprječavanje odbacivanja presatka
- fostamatinib - koristi se za liječenje niskog broja krvnih pločica
- ritonavir, atazanavir, efavirenz i etravirin - koriste se za liječenje HIV infekcije / SIDA-e
- diltiazem - koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka i boli u prsnom košu
- hormonski kontraceptivi (lijekovi za kontrolu začeca) (pogledajte odlomak „Kontracepcija u muškaraca i žena” u nastavku)
- rifampicin - koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC)
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital - koriste se za liječenje epilepsije
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) - biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije
- midazolam - koristi se za anesteziju, sedaciju ili smanjenje tjeskobe
- digitoksin, dofetilid - koriste se za liječenje srčanih bolesti ili korigiranje nepravilnih otkucaja srca
- varfarin - koristi se za razrjeđivanje krvi
- antacidi (kratkodjelujući lijekovi koji sadrže minerale kao što su kalcij, magnezij, aluminij ili bikarbonat koji neutraliziraju kiselinu u želucu). Ti lijekovi mogu utjecati na apsorpciju lijeka Ogsiveo i smanjiti njegovu djelotvornost. Ogsiveo uzmite 2 sata prije ili 2 sata nakon primjene antacida.
- blokatori H₂ receptora (kao što su famotidin i cimetidin) i inhibitori protonske pumpe (kao što su omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) - koriste se za smanjenje

količine kiseline u želucu. Ti lijekovi mogu utjecati na apsorpciju lijeka Ogsiveo i smanjiti njegovu djelotvornost te se ne smiju uzimati tijekom liječenja lijekom Ogsiveo.

Ogsiveo s hranom i pićem

Izbjegavajte konzumaciju grejpa i soka od grejpa dok uzimate Ogsiveo jer oni mogu povećati vjerojatnost i/ili težinu nuspojava.

Trudnoća

Nemojte uzimati Ogsiveo ako ste trudni. Ako možete zatrudnjeti, liječnik će provjeriti jeste li trudni prije početka liječenja lijekom Ogsiveo. Testiranje na trudnoću provodit će se i tijekom liječenja u slučaju izostanka menstruacije ili neuobičajenog menstrualnog krvarenja. Ako posumnjate na trudnoću, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Ako ste trudni, morate prestati uzimati Ogsiveo. Ogsiveo može naškoditi nerođenom djetetu ako se uzima tijekom trudnoće.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Ako ste žena koja može zatrudnjeti ili muškarac čija partnerica može zatrudnjeti, morate koristiti najmanje jednu visokoučinkovitu metodu kontracepcije (kao što je intrauterini uložak) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući mehaničku metodu (kao što su prezervativi u kombinaciji sa spermicidom), tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze. Pitajte liječnika koje bi metode kontracepcije (kontrole začeća) bile prikladne za Vas.

Dojenje

Nije poznato prelazi li Ogsiveo u majčino mlijeko. Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Plodnost

Prema nalazima iz ispitivanja na životinjama Ogsiveo može smanjiti plodnost žena i muškaraca. Nema podataka o utjecaju na plodnost u ljudi.

Žene koje mogu zatrudnjeti ne smiju donirati jajne stanice (oocite) tijekom liječenja i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze lijeka Ogsiveo.

Muškarci ne smiju donirati spremu tijekom liječenja lijekom Ogsiveo i još tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ogsiveo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da se u bolesnika liječenih nirogacestatom mogu javiti umor i omaglica, budite oprezni ako imate navedene nuspojave.

Ogsiveo sadrži laktozu

Ogsiveo sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ogsiveo sadrži natrij

Jedna filmom obložena tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli). To znači da Ogsiveo sadrži zanemarive količine natrija.

Ogsiveo sadrži *sunset yellow FCF* (E110)

Ogsiveo sadrži bojilo *sunset yellow FCF* (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Ogsiveo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka Ogsiveo iznosi 150 mg i uzima se dvaput na dan, pri čemu se jedna doza uzima ujutro, a druga navečer.

Uzimanje lijeka Ogsiveo

- Tabletu progutajte cijelu.
- Nemojte lomiti, drobiti ni žvakati tabletu. Tableta se može uzeti s hranom ili bez nje.
- Nemojte konzumirati grejp ni sok od grejpa dok uzimate Ogsiveo.
- Ako Vam je liječnik rekao da uzimate antacide, Ogsiveo uzmite 2 sata prije ili 2 sata nakon uzimanja antacida (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Ogsiveo” u dijelu 2.).

Ako uzmete više lijeka Ogsiveo nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Mogu se javiti proljev, mučnina, povraćanje i krvarenje iz nosa.

Ako ste zaboravili uzeti Ogsiveo

Preskočite propuštenu dozu i primijenite sljedeću prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

- **Ako imate težak proljev ili proljev koji traje dulje od dva dana i ne odgovara na liječenje, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se posavjetujte s liječnikom.** Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- **Ako imate osip, male bolne kvržice na području prepona, pazuha, stražnjice ili ispod dojki ili ako imate prištiće oko korijena dlačica, što prije obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.** Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).

Ostale nuspojave

Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina
- ranice ili bol u ustima (stomatitis)
- suha usta
- suha koža
- svrbež (pruritus)
- gubitak kose (alopecija)
- upala folikula dlake (folikulitis)
- niske razine fosfata (hipofosfatemija) i kalija (hipokalijemija) vidljive u nalazima krvnih pretraga
- glavobolja
- omaglica
- promjene razina proteina (proteinurija) i šećera (glikozurija) u mokraći
- povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija)
- odstupanja u vrijednostima laboratorijskih parametara funkcije jetre (povišene vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT], povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze [AST])
- tegobe s jajnicima poput navala vrućine, noćnog znojenja, suhoće rodnice i promjena menstrualnog ciklusa, uključujući neredovitu menstruaciju ili izostanak menstruacije (toksični učinci na jajnike)
- kašalj

- infekcije gornjeg dišnog sustava (nosa i grla) (infekcije gornjeg dišnog sustava)
- otežano disanje (dispneja)
- krvarenja iz nosa (epistaksa)
- umor (iscrpljenost)
- simptomi nalik gripi (bolest nalik gripi)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bolno stanje kože koje uzrokuje pojavu kvržica i lokaliziranih gnojnih nakupina (apscesa) na mjestima gdje se nalaze znojne žlijezde, kao što su prepone i pazusi (hidradenitis)
- rak kože (karcinom bazalnih stanica, karcinom skvamoznih stanica). Simptomi mogu uključivati malu bijelu ili crvenkastu (boje mesa) kvržicu, ljuskavu crvenu mrlju, otvorenu ranicu ili bradavicu sklonu krvarenju ili stvaranju kraste.
- bubrežne tegobe (poremećaj bubrežnih kanalića)
- prijelom kosti

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ogsiveo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ogsiveo sadrži

Djelatna tvar je nirogacestat (u obliku nirogacestatdibromida).

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg nirogacestata (u obliku nirogacestatdibromida).

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat.

Ovojnica: graftirani makrogolpoli(vinilni alkohol) kopolimer (E1209), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), glicerolkaprilokaprat tipa 1/mono/digliceridi (E471), poli(vinilni alkohol) - djelomično hidroliziran (E1203), *FD&C yellow #6/sunset yellow FCF aluminium lake* (E110), žuti željezov oksid (E172)

Pogledajte dio 2: „Ogsiveo sadrži laktozu, natrij i *sunset yellow*”.

Kako Ogsiveo izgleda i sadržaj pakiranja

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete

Ogsiveo 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, narančaste tablete promjera 8 mm, s utisnutom oznakom „50” na jednoj strani. Tablete dolaze u bočici od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja je zatvorena zaštitnom folijom i zatvaračem sigurnim za djecu, a sadrži 120 ili 180 tableta.

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete / Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete

Ogsiveo 100 mg filmom obložene tablete su okrugle, svjetlonarančaste tablete promjera 10 mm, s utisnutom oznakom „100” na jednoj strani.

Ogsiveo 150 mg filmom obložene tablete su ovalne, žuto-narančaste tablete veličine 8,5 × 17,5 mm, s utisnutom oznakom „150” na jednoj strani.

Tablete dolaze u kutijama koje sadrže 56 filmom obloženih tableta u prozirnim PVC/PVDC blisterima od kojih svaki sadrži 14 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.