

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film
Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film
Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 57,8 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene giallo tramonto FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 115,7 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene giallo tramonto FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 173,5 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene giallo tramonto FCF (E 110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, rotonde, biconvesse, di colore arancione, con diametro di 8 mm, con impresso “50” su un lato.

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, rotonde, di colore arancione chiaro, con diametro di 10 mm, con impresso "100" su un lato.

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, ovali, di colore giallo arancio, con 8,5 mm di larghezza e 17,5 mm di lunghezza, con impresso "150" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ogsiveo in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumori desmoidi in progressione che richiedono un trattamento sistemico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ogsiveo deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è 150 mg di Ogsiveo due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera. Questa dose non deve essere superata.

Durata del trattamento

Il trattamento con Ogsiveo deve essere continuato fino alla progressione della malattia o al verificarsi di tossicità inaccettabile.

Dosi saltate

Se viene saltata una dose di Ogsiveo, i pazienti non devono assumere una dose aggiuntiva. I pazienti devono assumere la dose prescritta successiva.

Aggiustamenti della dose a causa di reazioni avverse

Gli aggiustamenti della dose raccomandata a causa di reazioni avverse selezionate sono forniti nella Tabella 1.

Per altre reazioni avverse gravi, o in caso di reazioni avverse potenzialmente fatali, Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale. Ogsiveo deve essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno e solo dopo attenta considerazione dei potenziali benefici e della probabilità di ricorrenza della reazione avversa. Ogsiveo deve essere interrotto in modo permanente in caso di ricorrenza di reazione avversa grave o potenzialmente fatale con il rechallenge alla dose ridotta.

La dose deve essere modificata se i pazienti manifestano le seguenti reazioni avverse (i gradi si riferiscono ai Criteri Terminologici Comuni per gli Eventi Avversi):

Tabella 1: Modifiche della dose raccomandata a causa di reazioni avverse in pazienti trattati con Ogsiveo

Reazione avversa	Azione raccomandata
Diarrea	
Diarrea di Grado 3 che dura per ≥ 3 giorni nonostante la terapia medica massima	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
Reazioni cutanee	
Follicolite di Grado 3	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
Eruzione cutanea maculopapulare di Grado 3	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
Idrosadenite di Grado 3	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
Anomalie elettrolitiche	
Ipofosfemia di Grado 3 che dura per ≥ 7 giorni nonostante terapia sostitutiva massima	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
Ipokaliemia di Grado 3 nonostante terapia sostitutiva massima	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
Anomalie epatiche	
Alanina transaminasi (ALT) o Aspartato transaminasi (AST) $\geq 3-5 \times \text{ULN}$	Ogsiveo deve essere sospeso fino a quando ALT, AST o entrambe tornano a un valore $< 3 \times \text{ULN}$ o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno.
ALT o AST $> 5 \times \text{ULN}$	Ogsiveo deve essere interrotto in modo permanente
Altre reazioni avverse	
Anafilassi o altra grave reazione di ipersensibilità	Ogsiveo deve essere interrotto in modo permanente

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni. I dati clinici nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono limitati.

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non è raccomandata la somministrazione in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Non è raccomandata la somministrazione in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ogsiveo in pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni non sono state stabilite. Ogsiveo non deve essere usato in bambini dalla nascita fino a meno di 2 anni di età a causa dei potenziali dubbi di sicurezza correlati alla crescita strutturale e funzionale. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Ogsiveo è per uso orale.

Le compresse possono essere prese con o senza cibo. Le compresse non devono essere rotte, masticate o frantumate perché al momento non ci sono dati disponibili a supporto di altri modi di somministrazione.

I pazienti devono evitare di consumare pompelmo o succo di pompelmo mentre assumono Ogsiveo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Donne in età fertile che non usano misure contraccettive altamente efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diarrea

In pazienti che ricevevano nirogacestat è stata segnalata diarrea (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano diarrea durante il trattamento con nirogacestat devono essere monitorati e trattati usando medicinali antidiarroici. In caso di diarrea di Grado 3 che dura per ≥ 3 giorni nonostante una terapia medica massima, nirogacestat deve essere sospeso fino a quando la diarrea torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso alla dose di 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state segnalate reazioni dermatologiche, comprese eruzione cutanea maculopapulare, follicolite e idrosadenite in pazienti che ricevevano nirogacestat (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di reazioni dermatologiche per tutta la durata del trattamento e trattati come clinicamente indicato. In caso di reazioni dermatologiche di Grado 3, nirogacestat deve essere sospeso fino a quando la reazione torna a un Grado ≤ 1 o al livello basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno (Vedere paragrafo 4.2).

Tossicità ovarica

È stata segnalata tossicità ovarica in pazienti di sesso femminile in età fertile che ricevevano nirogacestat (vedere paragrafo 4.8). La tossicità ovarica, identificata in base a livelli anormali di ormone riproduttivo o sintomi di perimenopausa, è stata segnalata nel 75% delle donne in età fertile che hanno ricevuto nirogacestat nello studio DeFi. È stato riportato che la tossicità ovarica si è risolta nel 79% delle donne in età fertile durante il trattamento. Le informazioni di follow-up sono disponibili per tutte le 27 pazienti meno due; dopo l'interruzione del trattamento, è stato riportato che la tossicità ovarica si è risolta in tutte le donne in età fertile per cui erano disponibili dati (vedere paragrafo 4.8). Gli effetti di nirogacestat sulla fertilità umana sono sconosciuti. In base ai risultati degli studi sugli

animali, la fertilità femminile può essere compromessa. Le donne in età fertile devono essere avvertite del rischio di tossicità ovarica prima di iniziare il trattamento con nirogacestat. Le pazienti devono essere monitorate per l'insorgenza di cambiamenti nella regolarità del ciclo mestruale o lo sviluppo di sintomi di carenza estrogenica, comprese vampate di calore, sudorazione notturna e secchezza vaginale.

Anomalie elettrolitiche

Nei pazienti che ricevevano nirogacestat sono state segnalate anomalie elettrolitiche, comprese ipofosfatemia e ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). I livelli di fosfato e potassio devono essere monitorati regolarmente e integrati quando necessario. In caso di ipofosfatemia di Grado 3 che dura per ≥ 7 giorni nonostante una terapia sostitutiva massima, nirogacestat deve essere sospeso fino a quando si torna a un Grado ≤ 1 o al basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2). In caso di ipokaliemia di Grado 3 di qualsiasi durata nonostante una terapia sostitutiva massima, nirogacestat deve essere sospeso fino a quando torna a un Grado ≤ 1 o al basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Anomalie epatiche

Sono stati segnalati aumenti di ALT e AST in pazienti che ricevevano nirogacestat (vedere paragrafo 4.8). I test di funzionalità epatica devono essere monitorati regolarmente. In caso di ALT o AST ≥ 3 -5 x ULN, nirogacestat deve essere sospeso fino a quando ALT, AST o entrambe tornano a un valore < 3 x ULN o al valore basale, quindi deve essere ripreso a una dose di 100 mg due volte al giorno. In caso di ALT o AST > 5 x ULN, nirogacestat deve essere sospeso in modo permanente (vedere paragrafo 4.2).

Tumori cutanei non melanocitari

Sono stati segnalati tumori cutanei non melanocitari (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) in pazienti che ricevevano nirogacestat (vedere paragrafo 4.8). Devono essere eseguite ispezioni della cute prima dell'inizio di nirogacestat e poi regolarmente durante il trattamento con nirogacestat. I casi devono essere trattati in base alla pratica clinica e i pazienti possono continuare il trattamento con nirogacestat senza aggiustamento della dose.

Tossicità embrio-fetale – Contraccezione maschile e femminile

Nirogacestat può causare danno fetale quando somministrato a una donna in gravidanza (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Le pazienti devono essere informate del potenziale rischio per un feto. Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con nirogacestat. Per le donne in età fertile che manifestano amenorrea deve essere presa in considerazione l'esecuzione di test di gravidanza durante il trattamento con nirogacestat. Le donne in età fertile che ricevono nirogacestat devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con nirogacestat e per 1 settimana dopo l'ultima dose di nirogacestat (vedere paragrafo 4.6). Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di comunicare immediatamente ai propri operatori sanitari una gravidanza nota o sospetta, e devono interrompere l'assunzione di nirogacestat se iniziano una gravidanza.

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono essere informati della necessità di usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con nirogacestat e per 1 settimana dopo l'ultima dose di nirogacestat (vedere paragrafo 4.6).

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio (vedere paragrafi 2 e 6.1). Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene giallo tramonto FCF (E 110) (vedere paragrafi 2 e 6.1) che può provocare reazioni allergiche.

Ogni compressa rivestita con film contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè essenzialmente senza sodio (vedere paragrafo 6.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Nirogacestat è metabolizzato principalmente via CYP3A4 ed è un substrato della glicoproteina P (P-gp).

Agenti che possono aumentare le concentrazioni sieriche di nirogacestat

Effetto di inibitori moderati e forti di CYP3A4

In uno studio clinico, la somministrazione contemporanea di itraconazolo (un forte inibitore di CYP3A4 e inibitore di P-gp) ha aumentato la C_{max} di nirogacestat di 2,5 volte e la AUC di 8,2 volte. Si prevede che anche la somministrazione contemporanea con inibitori moderati di CYP3A4 porti ad aumenti di esposizione clinicamente rilevanti.

L'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4 (ad es. claritromicina, chetoconazolo orale, itraconazolo) e di inibitori moderati di CYP3A4 (ad es. eritromicina e fluconazolo) deve quindi essere evitato.

Devono essere presi in considerazione medicinali alternativi concomitanti che non inibiscono o inibiscono in modo minimo il CYP3A4. Se non sono disponibili alternative terapeutiche, Ogsiveo deve essere immediatamente interrotto per il periodo in cui viene somministrato un forte o moderato inibitore di CYP3A4.

I pazienti devono evitare di consumare pompelmo o succo di pompelmo mentre assumono Ogsiveo, poiché contengono inibitori di CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Agenti che possono ridurre le concentrazioni sieriche di nirogacestat.

Effetti sugli induttori forti e moderati di CYP3A4

Gli effetti degli induttori di CYP3A4 sull'esposizione a nirogacestat non sono stati valutati in uno studio clinico. Si prevede che induttori moderati e forti portino a riduzioni clinicamente significative dell'esposizione a nirogacestat che possono portare ad un'efficacia ridotta. Pertanto, il trattamento concomitante con forti induttori di CYP3A4 (ad es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, fenobarbital ed Erba di San Giovanni) e moderati induttori di CYP3A4 (ad es. efavirenz ed etravirina) deve essere evitato. Nei pazienti per cui sono indicati induttori di CYP3A4, devono essere selezionati agenti alternativi con minor potenziale di induzione enzimatica.

Effetto degli agenti che riducono l'acidità

Nirogacestat ha una solubilità pH-dipendente, con una solubilità sostanzialmente ridotta a pH maggiori di 6.0. Gli effetti degli agenti che riducono l'acidità (cioè antagonisti del recettore H₂, inibitori della pompa protonica e antiacidi) sull'esposizione a nirogacestat non sono stati valutati in uno studio clinico, tuttavia, la somministrazione contemporanea di questi medicinali può ridurre la biodisponibilità di nirogacestat. L'uso concomitante di Ogsiveo con inibitori della pompa protonica e bloccanti di H₂ non è raccomandato. Tuttavia, se l'uso concomitante con agenti che riducono l'acidità non può essere evitato, Ogsiveo può essere alternato con gli antiacidi somministrando Ogsiveo 2 ore prima o 2 ore dopo l'uso dell'antiacido.

Effetti di nirogacestat sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati di CYP

Uno studio di interazione farmacologica in volontari sani che ha indagato gli effetti di dosi multiple di nirogacestat alla dose di 95 mg una volta al giorno, sull'esposizione di midazolam, un substrato sensibile di CYP3A4, ha rilevato un aumento di 1,3 volte nella C_{max} di midazolam e un aumento di 1,6 volte nell'AUC di midazolam. L'effetto della dose clinica di nirogacestat (150 mg due volte al giorno) sull'esposizione a midazolam non è stato studiato e può essere diverso. Ogsiveo non deve essere usato con la somministrazione concomitante di substrati di CYP3A4 che hanno indici terapeutici stretti (ad es. ciclosporina, tacrolimus, digitossina, warfarin, carbamazepina).

Poiché non è stato eseguito alcuno studio per indagare l'effetto di nirogacestat sull'esposizione sistemica ai contraccettivi steroidei, non è noto se nirogacestat riduca l'efficacia dei contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che nirogacestat può indurre CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6 e quindi esiste il rischio che nirogacestat possa provocare una riduzione dell'esposizione ai substrati di questi enzimi. Quando i substrati di CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6 sono somministrati con Ogsiveo, deve essere eseguita la valutazione della ridotta efficacia del substrato, e può essere necessario un aggiustamento della dose del substrato per mantenere le concentrazioni plasmatiche ottimali.

Sistemi di trasporto di farmaci

Uno studio di interazione farmacologica a dose singola ha dimostrato che nirogacestat non influenza l'esposizione a dabigatran, un substrato di P-gp, il che supporta l'assenza di inibizione significativa di P-gp da parte di nirogacestat.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

Le donne in età fertile e gli uomini con partner femminili in età fertile devono essere avvertiti di evitare la gravidanza durante il trattamento con Ogsiveo (vedere paragrafo 4.4).

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo (vedere paragrafo 4.4). Non è noto se nirogacestat riduca l'efficacia dei contraccettivi ormonali che agiscono a livello sistemico. Le pazienti devono essere avvertite di usare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. un dispositivo intrauterino) o due misure contraccettive complementari compreso un metodo a barriera durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo. Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di comunicare immediatamente ai propri operatori sanitari una gravidanza nota o sospetta, e devono interrompere l'assunzione di Ogsiveo se iniziano una gravidanza. Le donne in età fertile non devono donare ovuli (oociti) durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo.

I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo (vedere paragrafo 4.4). I pazienti di sesso maschile non devono donare sperma durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo.

Gravidanza

Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e del suo meccanismo d'azione, Ogsiveo può causare danno fetale quando viene somministrato ad una donna in gravidanza. Ogsiveo è controindicato nelle donne in gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3). Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con Ogsiveo. Per le donne in età fertile che manifestano amenorrea deve essere presa in considerazione l'esecuzione di test di gravidanza durante il trattamento con Ogsiveo. Le pazienti devono essere informate del potenziale rischio per un feto. Se una paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con Ogsiveo, quest'ultimo deve essere interrotto. È stato segnalato un aborto spontaneo in una donna dello studio DeFi che ha concepito durante il trattamento con nirogacestat.

Allattamento

Non ci sono dati riguardanti la presenza di nirogacestat o dei suoi metaboliti nel latte umano o di animali, né sui suoi effetti sul lattante o sulla produzione di latte. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nel lattante, le donne non devono allattare durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi sulla fertilità non sono stati condotti sugli esseri umani. L'effetto di Ogsiveo sulla fertilità negli esseri umani non è noto. Sulla base dei risultati degli studi sugli animali, la fertilità femminile e maschile può essere compromessa (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ogsiveo non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché nei pazienti che assumono nirogacestat può manifestarsi affaticamento e capogiro (vedere paragrafo 4.8), deve essere usata cautela da parte dei pazienti che manifestano queste reazioni avverse quando guidano o utilizzano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono: diarrea (85%), eruzione cutanea (65%), tossicità ovarica in donne in età fertile (60%), nausea (59%), affaticamento (50%), ipofosfatemia (50%), cefalea (40%), e stomatite (40%).

La reazione avversa seria segnalata più frequentemente è stata la tossicità ovarica (menopausa precoce, 3%). Le reazioni avverse gravi più comuni sono state diarrea (16%) e ipofosfatemia (13%).

L'interruzione definitiva di nirogacestat a causa di un evento avverso si è verificata nel 19% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione sono state diarrea (5%), tossicità ovarica (5%), e aumento della ALT (3%).

La frequenza della sospensione della dose di nirogacestat a causa di reazioni avverse è stata del 59%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione della dose sono state diarrea (11%), eruzione cutanea maculopapulare (10%), ipofosfatemia (6%) e nausea (5%).

La frequenza della riduzione della dose di nirogacestat a causa di reazioni avverse è stata del 44%. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose sono state diarrea (9%), eruzione cutanea maculopapulare (6%), stomatite (3%) e ipofosfatemia (3%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Salvo diversamente indicato, le frequenze delle reazioni avverse sono basate sulle frequenze di eventi avversi per qualsiasi causa identificate negli 88 pazienti esposti a nirogacestat 150 mg due volte al giorno per una durata mediana di 21,5 mesi negli studi clinici.

Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Gradi 3-4
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	Molto comune
	Nausea	Molto comune	Comune
	Stomatite ^a	Molto comune	Comune
	Bocca secca	Molto comune	--
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^b	Molto comune	Comune
	Alopecia	Molto comune	--
	Follicolite	Molto comune	Comune
	Idrosadenite	Comune	Comune
	Pelle secca	Molto comune	--
	Prurito	Molto comune	--
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Carcinoma basocellulare	Comune	--
	Carcinoma a cellule squamose ^c	Comune	--
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfatemia	Molto comune	Molto comune
	Ipokaliemia	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	--
	Capogiro	Molto comune	--
Esami diagnostici	Proteinuria	Molto comune	--
	Glicosuria	Molto comune	--
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Molto comune	--
Patologie renali e urinarie	Nefropatia tubulare	Comune	--
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Fratture ossee ^d	Comune	--
Patologie epatobiliari	Aumento della ALT	Molto comune	Comune
	Aumento della AST	Molto comune	Comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Tossicità ovarica ^e	Molto comune	--
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune	--
	Infezioni delle vie respiratorie superiori ^f	Molto comune	--
	Dispnea	Molto comune	--
	Epistassi	Molto comune	--
	Affaticamento	Molto comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Tutti i gradi	Gradi 3-4
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sintomi influenzali	Molto comune	--

^a Stomatite comprende stomatite, ulcerazione della bocca, dolore orale e dolore orofaringeo.

^b Eruzione cutanea comprende, eruzione cutanea maculopapulare, dermatite acneiforme, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa ed eruzione cutanea papulare.

^c Carcinoma a cellule squamose comprende carcinoma a cellule squamose della pelle e carcinoma a cellule squamose.

^d Frattura ossea comprende frattura, frattura del piede, frattura della mano, frattura del radio, frattura dell'anca e frattura costale.

^e Tossicità ovarica comprende insufficienza ovarica, menopausa precoce, amenorrea, oligomenorrea, mestruazione irregolare, dismenorrea, forte sanguinamento mestruale, secchezza vulvovaginale, vampate di calore, riduzione dell'ormone anti-Mülleriano (AMH) e aumento dell'ormone follicolo stimolante (FSH).

^f Infezione del tratto respiratorio superiore (URTI) comprende URTI, URTI virale, sinusite acuta e sinusite.

-- Rappresenta nessun caso segnalato.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati descritti di seguito riflettono i risultati dello studio DeFi randomizzato, in doppio cieco di Fase 3, in pazienti con tumori desmoidi trattati con nirogacestat 150 mg BID (N=69) o placebo (N=72) due volte al giorno.

Diarrea

Nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, è stata segnalata diarrea nell'84% dei pazienti che ricevevano nirogacestat rispetto al 35% dei pazienti che ricevevano placebo. Gli eventi di Grado 3 si sono verificati rispettivamente nel 16% e nell'1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4). La diarrea di Grado ≤ 2 si è risolta nel 74% dei pazienti che hanno continuato il trattamento con nirogacestat. Il tempo medio alla prima occorrenza di diarrea in pazienti che ricevevano nirogacestat è stato di 9 giorni (intervallo 2-234 giorni). La diarrea ha portato alla riduzione della dose nel 10% dei pazienti e all'interruzione del trattamento nel 7% dei pazienti che ricevevano nirogacestat.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, sono state segnalate reazioni dermatologiche ad un'incidenza maggiore nei pazienti che ricevevano nirogacestat rispetto a quelli che ricevevano placebo; queste comprendevano eruzione cutanea maculopapulare (32% vs. 6%), idrosadenite (9% vs. 0) e follicolite (13% vs. 0) (vedere paragrafo 4.4). Il tempo mediano agli eventi di eruzione cutanea è stato di 22 giorni (intervallo da 2 a 603 giorni). Le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo hanno portato alla riduzione della dose nel 9% dei pazienti che ricevevano nirogacestat, compresa eruzione cutanea maculopapulare nel 4% e idrosadenite nel 3%. L'eruzione cutanea maculopapulare ha portato all'interruzione del trattamento nell'1% dei pazienti.

Tossicità ovarica

Nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, il 75% delle donne in età fertile che riceveva nirogacestat, ha riportato tossicità ovarica (definita come insufficienza ovarica, menopausa precoce, amenorrea, oligomenorrea e menopausa) rispetto a nessuna paziente che riceveva il placebo. Ci sono state tre reazioni avverse gravi di tossicità ovarica, tutte di menopausa precoce, che hanno rappresentato l'11% di tutte le partecipanti che hanno riportato tossicità ovarica. Il tempo mediano alla prima insorgenza di tossicità ovarica è stato di 8,9 settimane (intervallo da 1 giorno a 54 settimane) e la durata mediana complessiva di 18,9 settimane (intervallo da 11 giorni a 215 settimane). È stato riportato che la tossicità ovarica si è risolta nel 79% delle donne in età fertile durante il trattamento. Le informazioni di follow-up sono disponibili per tutte le 27 pazienti meno due; dopo l'interruzione del trattamento, è stato riportato che la tossicità ovarica si è risolta in tutte le donne in età fertile per cui erano disponibili dati. Il tempo mediano alla risoluzione dopo l'interruzione di nirogacestat è stato di 10,9 settimane (intervallo da 4 a 18 settimane). Gli effetti di nirogacestat sulla fertilità non sono noti (vedere paragrafo 4.4). È stata identificata una relazione esposizione-risposta tra nirogacestat e i livelli

di ormone follicolo stimolante (FSH), con FSH che aumenta in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni sieriche di nirogacestat.

Anomalie elettrolitiche

Sono state segnalate anomalie elettrolitiche in pazienti che ricevevano nirogacestat nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, compresa ipofosfatemia (43%) e ipokaliemia (12%) rispetto al 7% e all'1% nei pazienti che ricevevano placebo, rispettivamente. Il tempo mediano alla prima insorgenza di ipofosfatemia e ipokaliemia è stato rispettivamente di 15 giorni (intervallo da 1 a 833 giorni) e 15 giorni (intervallo da 1 a 57 giorni). Gli eventi di ipofosfatemia e ipokaliemia di Grado 3 si sono verificati nel 3% dei pazienti che ricevevano nirogacestat rispetto a nessun paziente che riceveva il placebo (vedere paragrafo 4.4). Ipofosfatemia e ipokaliemia hanno portato a una riduzione della dose rispettivamente nel 4% e nell'1% dei pazienti che ricevevano nirogacestat. L'ipofosfatemia ha portato all'interruzione della dose nell'1% dei pazienti che ricevevano nirogacestat.

Anomalie epatiche

Nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, aumenti di ALT e AST sono stati segnalati nel 19% e nel 17% dei pazienti che ricevevano nirogacestat, rispetto all'8% e l'11% nei pazienti che ricevevano il placebo, rispettivamente. Il tempo mediano alla prima insorgenza di aumenti di ALT e AST è stato di 22 giorni (intervallo per ALT da 8 a 924 giorni; intervallo per AST da 1 a 1 023 giorni). Gli aumenti di ALT e AST di Grado 3 ($> 5 \times \text{ULN}$) si sono verificati nel 3% dei pazienti trattati con nirogacestat rispetto all'1% dei pazienti nel braccio placebo (vedere paragrafo 4.4). Gli aumenti di ALT e AST hanno portato ciascuno alla riduzione della dose nell'1% dei pazienti che ricevevano nirogacestat. Gli aumenti di ALT e AST hanno portato all'interruzione della dose rispettivamente nel 4% e nel 3% dei pazienti che ricevevano nirogacestat.

Tumori cutanei non melanocitici

Sono stati segnalati tumori cutanei non melanocitici con un'incidenza maggiore nei pazienti che ricevevano nirogacestat rispetto a quelli che ricevevano il placebo nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, compresi carcinoma a cellule squamose (3% vs. 0) e carcinoma basocellulare (1% vs. 0), con un paziente che ha riportato entrambi i tipi di tumore cutaneo non melanocitico (vedere paragrafo 4.4). Altri due casi di tumore cutaneo non melanocitico sono stati segnalati al di fuori della fase in doppio cieco dello studio DeFi.

Effetto sul tubulo renale prossimale

Sono state osservate glicosuria e proteinuria rispettivamente nel 52% e nel 46% dei pazienti che ricevevano nirogacestat nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, rispetto a rispettivamente l'1% e il 39% nei pazienti che ricevevano il placebo. Il tempo mediano all'insorgenza di glicosuria e proteinuria è stato rispettivamente di 85 giorni (intervallo da 55 a 600 giorni) e di 72 giorni (intervallo da 38 a 937 giorni). Un paziente nello studio DeFi ha segnalato nefropatia tubulare con aumento dell'escrezione urinaria di acido urico, glucosio e fosfato, ma nessuna escrezione eccessiva delle proteine a basso peso molecolare (beta-2-microglobulina) o alcun cambiamento della funzione renale. Questo evento è stato gestito con la riduzione della dose.

Fratture ossee

Nella fase in doppio cieco dello studio DeFi, sono state segnalate fratture ossee nel 6% dei pazienti che ricevevano nirogacestat rispetto a nessun paziente che riceveva il placebo. Tutte le segnalazioni di fratture ossee erano non gravi e di Grado 1 o 2. Il tempo mediano alla prima insorgenza di eventi di fratture come ossee in pazienti che ricevevano nirogacestat è stato di 125 giorni (intervallo da 1 a 739 giorni). Gli eventi di fratture ossee non hanno portato a riduzioni della dose o interruzione del trattamento in alcun paziente che riceveva nirogacestat.

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati disturbi epifisari, che si sono manifestati come ampliamento della placca di crescita epifisaria, in 4 su 26 (15%) dei pazienti pediatrici trattati con nirogacestat al di fuori dello studio DeFi che presentavano placche di crescita aperte.. Gli eventi comprendevano epifisiolisi, frattura dell'anca, disturbi epifisari e osteonecrosi. Tutti e 4 i pazienti pediatrici avevano un'età compresa tra 11 e 12 anni. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Si prevede che i sintomi da sovradosaggio di Ogsiveo siano un'estensione delle sue azioni farmacologiche e possono comprendere diarrea, nausea, vomito, ipofosfatemia, aumento delle transaminasi ed epistassi.

Trattamento del sovradosaggio

A causa dell'alto livello di legame proteico, non si prevede che Ogsiveo sia dializzabile nei pazienti con normali livelli di proteine sieriche. In caso di sovradosaggio, il trattamento con Ogsiveo deve essere interrotto e devono essere iniziate misure di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici; codice ATC: L01XX81

Meccanismo d'azione

Nirogacestat è un inibitore reversibile e non competitivo della gamma secretasi che blocca l'attivazione proteolitica del recettore Notch.

Elettrofisiologia cardiaca

Gli effetti della concentrazione di nirogacestat sul prolungamento dell'intervallo QT sono stati predetti usando un'analisi basata su un modello. Gli intervalli di confidenza al 90% per il cambiamento medio previsto di QTcF erano inferiori a 10 msec alla C_{max} prevista alle dosi sovraterapeutiche. Pertanto, al dosaggio terapeutico di Ogsiveo non è associato alcun prolungamento clinicamente significativo del QTcF.

Efficacia e sicurezza clinica

Lo studio DeFi era uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, di Fase 3, in pazienti adulti con tumori desmoidi in progressione. Erano idonei i pazienti con tumori desmoidi confermati istologicamente che avevano avuto una progressione $\geq 20\%$ misurata mediante RECIST v1.1 entro 12 mesi dallo screening e in cui la malattia in progressione continua non rappresentava un rischio significativo immediato per il paziente. La randomizzazione era stratificata per sede(i) tumorale(i) bersaglio (intra-addominale o extra-addominale). I pazienti con tumori bersaglio multipli con sede sia intra che extra-addominale sono stati classificati come intra-addominali. I pazienti ricevevano nirogacestat 150 mg o placebo per via orale due volte al giorno in cicli di 28 giorni fino alla progressione della malattia, al decesso o a tossicità inaccettabile. La misura di efficacia primaria era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). La progressione era stabilita radiograficamente usando i criteri RECIST v1.1 mediante una revisione centralizzata delle immagini, in cieco e indipendente, o valutata clinicamente dallo sperimentatore e confermata mediante revisione centralizzata in cieco e indipendente, oppure determinata dal decesso per qualsiasi causa. Misure aggiuntive di efficacia comprendevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la variazione dal basale del dolore al Ciclo 10, la variazione dal livello basale della gravità dei sintomi specifici del tumore desmoide al Ciclo 10, la variazione dal livello basale del funzionamento di ruolo e fisico al Ciclo 10 e la variazione dal livello basale della qualità della vita complessiva al Ciclo 10. Il dolore è stato misurato considerando la media al giorno 7 del punto n. 3 (cioè peggior dolore) della forma breve del questionario Brief Pain Inventory (BPI). La gravità dei sintomi specifici del tumore desmoide e il funzionamento fisico sono stati misurati usando la scala GOuter/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Sono stati randomizzati 142 pazienti in totale: 70 a nirogacestat e 72 a placebo. Complessivamente, l'età mediana era 34 anni (intervallo: 18-76); il 4% aveva un'età pari o superiore a 65 anni; il 65% era di sesso femminile; l'etnia era per l'80% bianca, 6% nera, 3% asiatica e 8% di altro tipo; il 73% aveva un performance status (PS) ECOG pari a 0, il 27% aveva un PS ECOG pari a 1 e < dell'1% aveva un PS ECOG pari a 2. Il 23% dei pazienti aveva una malattia intra-addominale o di entrambi i tipi intra ed extra-addominale, e il 77% aveva solo malattia extra-addominale. Il 41% dei pazienti aveva una malattia multifocale e il 59% aveva una malattia focale. Dei 105 pazienti di cui era noto lo stato mutazionale somatico del tumore, l'81% aveva una mutazione *CTNNB1* e il 21% aveva una mutazione *APC*. Il 17% dei pazienti aveva una storia familiare di poliposi adenomatosa (FAP). Il 23% dei pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia precedente e il 44% aveva ricevuto ≥ 3 linee di terapia precedenti. La terapia precedente comprendeva terapia sistemica (61%), intervento chirurgico (53%) e radioterapia (23%). Il 36% dei pazienti erano stati trattati in precedenza con chemioterapia e il 33% erano stati trattati in precedenza con inibitori della tirosin-chinasi. Il 50% aveva un punteggio basale del punto 3 del BPI-SF (peggior dolore) ≥ 2 .

Di seguito sono presentati i risultati di efficacia della popolazione ITT, che comprendeva tutti i pazienti randomizzati. I miglioramenti di PFS e ORR erano in favore di nirogacestat indipendentemente dalle caratteristiche al basale, compresa la sede tumorale e il tipo di terapie precedenti.

Tabella 3: Risultati di efficacia in pazienti con tumori desmoidi in progressione secondo RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero (%) di pazienti con evento	12 (17)	37 (51)
Progressione radiografica ^a	11 (16)	30 (42)
Progressione clinica ^a	1 (1)	6 (8)
Decesso	0	1 (1)
Mediana (mesi) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4, NR)

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Rapporto di rischio (95% CI)	0,29 (0,15-0,55)	
valore p ^c	< 0,001	
Tasso di risposta obiettiva ^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)
valore p ^e	< 0,001	

Abbreviazioni: CI: intervallo di confidenza; CR: risposta completa; ORR: tasso di risposta obiettiva; PR: risposta parziale; NR: non raggiunto

^a Valutata mediante una revisione indipendente in cieco.

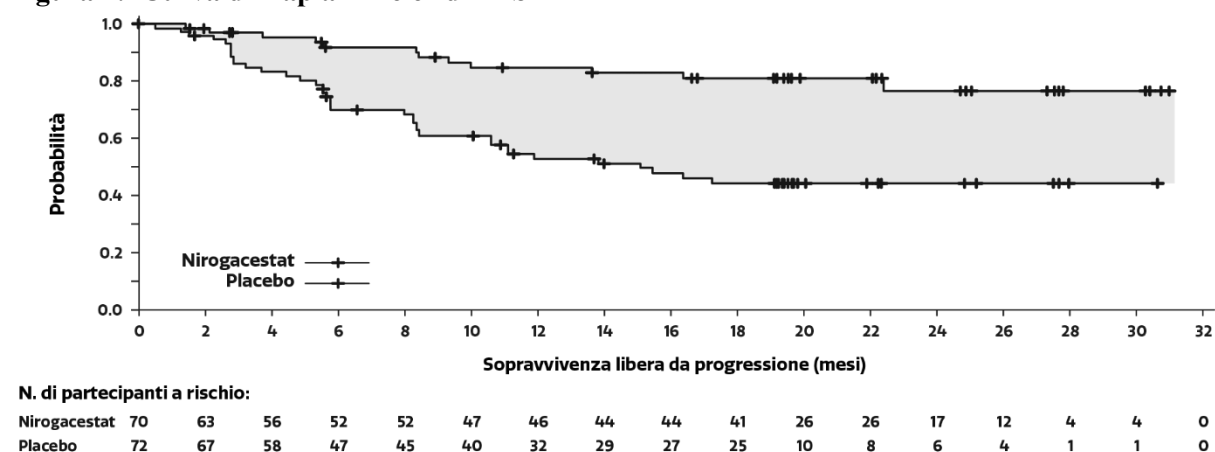
^b Ottenuto mediante il metodo Kaplan-Meier.

^c il valore p è stato ottenuto da un test log-rank stratificato a una coda.

^d Ottenuto usando un metodo esatto basato sulla distribuzione binomiale.

^e il valore p è stato ottenuto da un test Cochran-Mantel-Haenszel a due code.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier di PFS



Nota: La mediana e gli intervalli di confidenza al 95% erano stimati con il metodo Kaplan-Meier. A causa del basso numero di eventi nel braccio nirogacestat, la stima di Kaplan-Meier del tempo mediano alla progressione non poteva essere stimato.

Esiti riferiti dal paziente

I risultati di PFS erano supportati dalla variazione dal basale nel peggior dolore segnalato dal paziente in favore del braccio nirogacestat al Ciclo 10 (-1,6 vs. -0,2; differenza media LS: -1,3, intervallo di confidenza al 95%: da -2,1 a -0,6; $p < 0,001$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ogsiveo in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento del sarcoma del tessuto molle. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni di picco di nirogacestat sono raggiunte in circa 1,5 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di nirogacestat dopo somministrazione orale è di circa 19,2% (Intervallo: 16,2%-24,3%).

Distribuzione

Si stima che il rapporto sangue/plasma umano di nirogacestat sia di circa 0,5. Il legame alle proteine sieriche è di circa il 99,6% *in vitro*. Nirogacestat si lega ampiamente sia all'albumina sierica che all' α -1 glicoproteina acida umana, ma con maggiore affinità per l' α -1 glicoproteina acida. Sulla base dall'analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume orale apparente di distribuzione di nirogacestat nei pazienti con tumore desmoide era stimato essere di 1430 L.

Biotrasformazione

Nirogacestat è ampiamente metabolizzato da CYP3A4. Non è completamente noto se vi siano metaboliti principali o attivi *in vivo* a causa delle limitazioni nel rilevamento di metaboliti non radiomarcati. Nella circolazione e nelle escrezioni sono stati rilevati numerosi metaboliti minori.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di nirogacestat radiomarcato in soggetti sani, circa il 65% della dose è recuperato entro 13 giorni dopo la somministrazione; il 38% è eliminato nelle feci, il 17% è eliminato nelle urine, e il 10% del prodotto marcato recuperato si trova nell'aria espirata. Il nirogacestat non modificato presente nelle urine costituisce meno dello 0,01% e nelle feci meno dello 0,5% della dose somministrata.

L'analisi di farmacocinetica di popolazione nella popolazione con tumore desmoide stima un'emivita apparente di eliminazione terminale di circa 23 ore. La clearance sistemica orale apparente è di circa 45L/h.

Linearità/non linearità

L'esposizione a nirogacestat aumenta con dosi singole e ripetute crescenti, con aumenti proporzionali nel l'intervallo di dose 50-150 mg.

Le condizioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro circa 7 giorni dopo somministrazione ripetuta. L'analisi della farmacocinetica di popolazione stima un rapporto di accumulo di circa 1,5 nei pazienti con tumore desmoide.

Popolazioni speciali

Effetti della compromissione della epatica

La farmacocinetica di nirogacestat è stata valutata in pazienti con moderata compromissione epatica (HI) in base alla classificazione Child-Pugh. L'esposizione totale a nirogacestat (AUC) non era interessata dalla compromissione epatica moderata, ma l'esposizione di picco (C_{max}) era ridotta del 28% con un volume maggiore di distribuzione e un'emivita più lunga.

Effetti della compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di nirogacestat non sono stati valutati in uno studio clinico dedicato. In un modello PopPK, non è stata osservata alcuna relazione clinicamente significativa tra i test di funzionalità renale e la farmacocinetica di nirogacestat. Su 335 soggetti inclusi nell'analisi PopPK, c'erano due soggetti con compromissione renale, rispettivamente lieve e moderata,. Nell'analisi PopPK non è stato incluso alcun soggetto con grave compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nei cani, la maggior parte della tossicità era associata all'inibizione della gamma-secretasi. Gli effetti comprendevano atrofia ovarica, alterazioni del ciclo estrale, riduzione della cellularità nel tessuto linfoide associato all'intestino e riduzione della cellularità dei linfonodi mesenterici. Nello studio sul ratto, è stato osservato un ispessimento della placca di crescita. Inoltre, tutti i livelli di dose valutati nello studio nel ratto, hanno mostrato nefropatia cronica progressiva, fosfolipidosi polmonare e necrosi della ghiandola salivare in modo dose-dipendente. Nello studio sul cane, gli effetti correlati al trattamento erano presenti all'interno dell'intestino, milza, cistifellea, fegato, reni, testicoli e ovaie. I risultati dell'intestino e del fegato erano associati a infiammazione generalizzata e ai relativi cambiamenti di patologia clinica nella maggior parte dei cani. Non è stato identificato un NOAEL negli studi di tossicità orale a 3 mesi nei ratti o nei cani. La dose più bassa nello studio sul ratto era 5 mg/kg/giorno (dose umana equivalente 50 mg/giorno) e nel cane la dose più bassa era 2 mg/kg/giorno (dose umana equivalente di 70 mg/giorno). Le esposizioni sistemiche erano anche inferiori alle esposizioni sistemiche nell'uomo (AUC) a cui erano stati somministrati 150 mg BID di nirogacestat.

Cancerogenicità

La via di segnalazione di Notch sembra avere una funzione sia oncogenica che di soppressione tumorale. Il potenziale cancerogeno di nirogacestat è stato valutato in uno studio a 6 mesi su topi transgenici rasH2. A dosi fino a 100 mg/kg/giorno è stata osservata un'incidenza maggiore di emangiosarcoma. Alla dose di 100 mg/kg/giorno, le esposizioni sistemiche (AUC) erano inferiori (0,2 volte) a quelle nell'uomo a cui erano stati somministrati 150 mg BID di nirogacestat. Il potenziale cancerogeno nei ratti non è stato valutato.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Nirogacestat ha ridotto gli indici di fertilità sia nei ratti maschio che femmina, e ciò era in accordo con l'atrofia ovarica, il ridotto peso dei testicoli e la ridotta motilità spermatica e con gli effetti sulla morfologia dello sperma. Inoltre, negli studi di fertilità si è verificata perdita embrionale precoce. In uno studio preliminare di sviluppo embrionale, nirogacestat ha determinato una significativa perdita embrionale dose-dipendente, riassorbimento precoce e ridotto peso fetale negli embrioni sopravvissuti. Questi effetti si sono verificati alla dose di 20 mg/kg/giorno portando ad esposizioni sistemiche inferiori (circa 0,45 volte) alle esposizioni nell'uomo dopo la somministrazione di nirogacestat alla dose 150 mg BID (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Macrogol copolimero a innesto di alcol polivinilico (E1209)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Glicerolo monocaprilocaprato di tipo 1/mono/digliceridi (E471)
Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)
Giallo n.6 FD&C/giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E 110)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film

Flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino e sigillo di protezione, contenente 120 o 180 compresse.

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film

Blister trasparenti in PVC/PVDC con copertura in alluminio, contenenti 14 compresse. Una confezione contiene 56 compresse in 4 blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 agosto 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RPM approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare ad un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Ogsiveo (nirogacestat) in ciascuno Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve convenire con l'autorità nazionale competente in merito al contenuto del programma formativo, compresi i comunicati stampa, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

- Il programma formativo è finalizzato alla minimizzazione dell'esposizione in utero ad Ogsiveo (nirogacestat) e al potenziale conseguente rischio di tossicità embrio-fetale.

Il MAH dovrà assicurare che in ciascuno Stato Membro in cui è commercializzato Ogsiveo (nirogacestat), tutti gli operatori sanitari che si prevede possano prescrivere o tutti i pazienti che si prevede possano usare Ogsiveo (nirogacestat), abbiano accesso/gli venga fornito il seguente materiale formativo:

- Materiale formativo per il medico
- Tessera per il paziente

Materiale formativo per il medico:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per gli operatori sanitari.

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Nirogacestat può causare danno embrio-fetale, compresa perdita del feto, quando somministrato ad una donna in gravidanza.
- Nirogacestat è controindicato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano metodi contraccettivi altamente efficaci.
- Deve essere eseguito un test di gravidanza e questo deve essere negativo prima di iniziare il trattamento con nirogacestat.
- Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con nirogacestat e per 1 settimana dopo l'ultima dose di nirogacestat.
- Nirogacestat può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali.
- Le pazienti devono essere avvertite di usare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. un dispositivo intrauterino) o due misure contraccettive complementari compreso un metodo a barriera.
- Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono essere informate sul potenziale rischio di danno embrio-fetale e sull'uso di misure contraccettive adeguate prima di iniziare il trattamento con nirogacestat.
- Per le donne in età fertile che manifestano amenorrea deve essere presa in considerazione l'esecuzione di test di gravidanza durante il trattamento con nirogacestat.
- I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile devono essere informati della necessità di usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con nirogacestat e per 1 settimana dopo l'ultima dose di nirogacestat.
- Le pazienti devono essere avvertite di informare immediatamente il proprio medico se sospettano di essere incinta.
- Ai pazienti deve essere consegnata la tessera per il paziente

Tessera per il paziente:

- La tessera per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:
- Nirogacestat può causare danno embrio-fetale, compresa perdita del feto, quando usato durante la gravidanza.
- Le pazienti che sono donne in età fertile, e i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile, devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento con nirogacestat e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

- Se è una donna in età fertile o un uomo con una partner in età fertile, deve usare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. un dispositivo intrauterino) o due misure contraccettive complementari compreso un metodo a barriera
- Se sospetta di poter essere incinta durante il trattamento con nirogacestat contatti immediatamente il suo medico oncologo curante. Se è in stato di gravidanza non deve prendere Ogsiveo.

- **Obbligo di condurre la misura post-autorizzazione**

Il MAH dovrà completare, nell'intervallo temporale stabilito, la seguente misura:

Descrizione	Due date
Al richiedente è richiesto di sviluppare misure efficaci (ad es. una formulazione ottimizzata, strategia del processo di produzione e/o controllo) per assicurare che la somma delle impurità ASYM-136911 e ASYM-136912 non superi il limite AI di 1,5 µg/giorno nel corso del periodo di validità, e presentare la variazione pertinente per implementare il cambiamento/i cambiamenti e restringere il limite delle specifiche del rilascio e del periodo di validità a NMT 1,5 µg/giorno nel prodotto finito.	Terzo trimestre 2027
Deve essere presentato un rapporto dello stato di avanzamento.	Terzo trimestre 2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film
nirogacestat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e giallo tramonto FCF (E 110). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
120 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire intera. Non rompere, masticare o frantumare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000 120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ogsiveo 50 mg compresse
nirogacestat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e E 110, leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compressa
120 compresse
180 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Deglutire intera.
Non rompere, masticare o frantumare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conserva a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SpringWorks Therapeutics

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000 120 compresse rivestite con film
EU/0/00/000/000 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film
nirogacestat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e giallo tramonto FCF (E 110). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire intera. Non rompere, masticare o frantumare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film
nirogacestat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film
nirogacestat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio e giallo tramonto FCF (E 110). Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire intera. Non rompere, masticare o frantumare.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film
nirogacestat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film
Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film
Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film
nirogacestat

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ogsiveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ogsiveo
3. Come prendere Ogsiveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ogsiveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ogsiveo e a cosa serve

Ogsiveo è un medicinale che contiene il principio attivo nirogacestat che inibisce una proteina chiamata gamma-secretasi. Gli inibitori della gamma-secretasi trattano il cancro interrompendo l'attività di alcune proteine che sono coinvolte nella crescita delle cellule tumorali.

Ogsiveo è usato negli adulti per il trattamento di tumori desmoidi in progressione (tumori del tessuto molle che si formano nel tessuto fibroso (connettivo), generalmente nelle braccia, gambe o addome, e che non si diffondono in altre zone). È usato negli adulti che richiedono il trattamento con un medicinale somministrato per bocca o iniezione (terapia sistemica).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Ogsiveo

Non prenda Ogsiveo:

- Se è allergico a nirogacestat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se è in gravidanza (vedere paragrafo Gravidanza di seguito)
- Se è in età fertile e non sta usando misure contraccettive altamente efficaci (anticoncezionali) (vedere paragrafo Contraccezione negli uomini e nelle donne di seguito).
- Se sta allattando (vedere paragrafo Allattamento di seguito).

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico o l'infermiere se si verifica uno dei seguenti sintomi mentre assume Ogsiveo (vedere anche il paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati).

- **Se manifesta diarrea grave o diarrea che dura più di due giorni** e non risponde al trattamento, interrompa l'assunzione del medicinale e si rivolga immediatamente a un medico. Il medico può farle sospendere il trattamento con Ogsiveo fino a quando i sintomi migliorano, darle altri medicinali, abbassare la dose o dirle di bere più liquidi.
- **Se manifesta un'eruzione cutanea**, informi appena possibile il medico o l'infermiere. Il medico può darle un medicinale per trattarla o può interrompere il trattamento con Ogsiveo o abbassare la dose.
- **Problemi ovarici.** Può manifestare sintomi quali vampate di calore, sudorazione notturna, secchezza vaginale e cambiamenti nel ciclo mestruale, comprese mestruazioni irregolari o assenti. Questi effetti indesiderati sono scomparsi nella maggior parte delle donne mentre ricevevano ancora il trattamento e in tutte le donne che hanno interrotto il trattamento con Ogsiveo.

Esami:

- Il medico le farà fare degli esami del sangue per controllare gli elettroliti durante il trattamento
- **Tumori cutanei.** Nei pazienti che assumevano Ogsiveo sono stati segnalati alcuni tipi di tumori cutanei, chiamati carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose. Il medico deve eseguire esami regolari della sua pelle durante il trattamento con Ogsiveo. Informi il medico o l'infermiere se ha qualsiasi nuova lesione cutanea o se nota cambiamenti in quelle esistenti, come un piccolo rigonfiamento bianco o color carne, una macchia rossa squamosa, una ferita aperta, o un'escrescenza che fa la crosta o sanguina facilmente.

Bambini e adolescenti

Non dia Ogsiveo a bambini e adolescenti con meno di 18 anni di età poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione. Ogsiveo può essere deleterio per la crescita ossea nei bambini in via di sviluppo.

Altri medicinali e Ogsiveo

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi i medicinali erboristici, mentre riceve Ogsiveo.

Informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- Claritromicina, eritromicina - usate per il trattamento delle infezioni batteriche
- Itraconazolo, chetoconazolo, fluconazolo - usati per il trattamento delle infezioni fungine gravi.
- Ciclosporina, tacrolimus - usati per prevenire il rigetto da trapianto
- Fostatinib - usato per il trattamento della riduzione della conta delle piastrine nel sangue
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz e atavirina - usati per il trattamento delle infezioni da HIV/AIDS
- Diltiazem - usato per trattare la pressione alta e il dolore toracico
- Contraccettivi ormonali (medicinali anticoncezionali) (Vedere il paragrafo Contraccezione negli uomini e nelle donne di seguito)
- Rifampicina - usato per il trattamento della tubercolosi (TB)
- Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital - usati per il trattamento dell'epilessia
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) - un medicinale erboristico usato contro la depressione

- Midazolam usato per l'anestesia, sedazione o per ridurre l'ansia.
- Digitossina, dofetilide - usati per il trattamento delle malattie cardiache o per correggere i battiti cardiaci irregolari
- Warfarin - usata per fluidificare il sangue
- Antiacidi (medicinali ad azione rapida contenenti minerali quali calcio, magnesio, alluminio o bicarbonato che neutralizzano l'acido nello stomaco). Questi medicinali possono interferire con l'assorbimento di Ogsiveo e ridurre l'efficacia. Prendere Ogsiveo 2 ore prima e 2 ore dopo aver preso l'antiacido.
- Bloccanti di H₂ (come famotidina e cimetidina) e inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo) – usati per ridurre l'acidità di stomaco. Questi medicinali possono interferire con l'assorbimento di Ogsiveo e ridurre l'efficacia, e non deve assumere questi medicinali durante il trattamento con Ogsiveo.

Ogsiveo con cibi e bevande

Evitare di consumare pompelmo e succo di pompelmo quando si assume Ogsiveo poiché questo può aumentare la probabilità e/o la gravità di effetti indesiderati.

Gravidanza

Non prenda Ogsiveo se è in stato di gravidanza. Se è in età fertile, il medico controllerà se è incinta prima di iniziare il trattamento con Ogsiveo. Dovrà fare test di gravidanza anche durante il trattamento se ha smesso di avere le mestruazioni o se ha sanguinamenti mestruali inusuali. Se sospetta di essere incinta informi immediatamente il medico o l'infermiere. Se è incinta deve interrompere l'assunzione di Ogsiveo. Ogsiveo può provocare danni al nascituro se assunto durante la gravidanza..

Contracezione negli uomini e nelle donne

Se è una donna in età fertile o un uomo con una partner in età fertile, deve usare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. dispositivo intrauterino) o due misure contraccettive complementari compreso un metodo a barriera (come profilattici in combinazione con spermicida) durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose. Chieda consiglio all'operatore sanitario sui metodi contraccettivi che possono essere adatti a lei.

Allattamento

Non è noto se Ogsiveo passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Sulla base dei risultati negli studi sugli animali, Ogsiveo può compromettere la fertilità maschile e femminile. Non ci sono dati sulla fertilità nell'uomo.

Le donne in età fertile non devono donare ovuli (oociti) durante il trattamento e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Ogsiveo.

Gli uomini non devono donare sperma durante il trattamento con Ogsiveo e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ogsiveo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, tuttavia nei pazienti che assumono nirogacestat possono verificarsi affaticamento e capogiro, quindi eserciti cautela se manifesta questi effetti indesiderati.

Ogsiveo contiene lattosio

Ogsiveo contiene lattosio. Se le è stato detto dal medico che soffre di intolleranza ad alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

Ogsiveo contiene sodio

Ogni compressa rivestita con film contiene meno di 23 mg di sodio (componente principale del sale da cucina). Questo significa che Ogsiveo è essenzialmente "privo di sodio".

Ogsiveo contiene giallo tramonto FCF (E 110)

Ogsiveo contiene giallo tramonto FCF (E 110) che può provocare reazioni allergiche.

3. Come prendere Ogsiveo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quantità da assumere

La dose raccomandata è 150 mg da prendere due volte al giorno, una dose al mattino e una alla sera.

Assunzione di Ogsiveo

- Deglutisca la compressa intera.
- Non rompa, frantumi o mastichi la compressa. La compressa può essere assunta con o senza cibo.
- Non assuma pompelmo o succo di pompelmo mentre prende Ogsiveo.
- Se il medico le ha detto di prendere un antiacido, prenda Ogsiveo 2 ore prima o 2 ore dopo aver assunto l'antiacido (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Ogsiveo").

Se prende più Ogsiveo di quanto deve

Se ha preso più compresse di quanto deve, contattati subito il medico, il farmacista o l'infermiere. Potrebbe manifestare diarrea, nausea, vomito e sangue dal naso.

Se dimentica di prendere Ogsiveo

Salti la dose mancata e prenda la dose successiva all'orario abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

- **Se manifesta diarrea grave o diarrea che dura più di due giorni e non risponde al trattamento, interrompa l'assunzione del medicinale e si rivolga immediatamente al medico.** Molto comune (può interessare più di una persona su 10).
- **Se manifesta eruzione cutanea, piccole protuberanze dolorose nell'inguine, ascelle, natiche o sotto il seno, o pustole alla base dei peli, informi il medico appena possibile.** Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10).

Altri effetti indesiderati

Informi il medico manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- nausea
- ulcere o dolore in bocca (stomatite)
- bocca secca
- pelle secca
- prurito

- perdita di capelli (alopecia)
- infiammazione dei follicoli piliferi (follicolite)
- bassi livelli di fosfato (ipofosfatemia) e potassio (ipokaliemia) osservati negli esami del sangue
- cefalea
- capogiro
- cambiamenti nei livelli di proteine (proteinuria) e di zuccheri (glicosuria) nelle urine
- aumento del numero di un tipo di globuli bianchi (eosinofilia)
- valori di laboratorio anormali per la funzione del fegato (alanina aminotransferasi (ALT) aumentata, aspartato aminotransferasi (AST) aumentata)
- problemi ovarici quali vampate di calore, sudorazione notturna, secchezza vaginale e alterazioni del ciclo mestruale compresi cicli mestruali irregolari e assenti (tossicità ovarica).
- tosse
- infezioni del tratto respiratorio superiore (naso e gola) (infezioni del tratto respiratorio superiore)
- difficoltà a respirare (dispnea)
- sangue dal naso (epistassi)
- affaticamento (fatica)
- sintomi simil-influenzali (malattia simil-influenzale)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- condizione dolorosa della pelle che provoca protuberanze ed ascessi nelle aree in cui sono presenti le ghiandole sudoripare, come l'inguine e le ascelle (idrosadenite)
- cancro della pelle (carcinoma basocellulare, carcinoma a cellule squamose). I sintomi possono essere un piccolo rigonfiamento bianco o color carne, una macchia rossa squamosa, una ferita aperta, o un'escrescenza che fa la crosta o sanguina facilmente.
- problemi ai reni (nefropatia tubulare)
- frattura ossea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ogsiveo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare questo medicinale a temperatura inferiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ogsiveo

Il principio attivo è nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di nirogacestat (come nirogacestat diidrobromuro).

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, sodio amido glicolato e stearato di magnesio.

Rivestimento: macrogol copolimero a innesto di alcol polivinilico (E1209), talco (E553b), titanio diossido (E171), glicerolo monocaprilocaprato di tipo 1/mono/digliceridi (E471), alcol polivinilico - parzialmente idrolizzato (E1203), giallo n. 6 FD&C/giallo tramonto FCF lacca di alluminio (E 110), ossido di ferro giallo (E172)

Vedere paragrafo "Ogsiveo contiene lattosio, sodio e giallo tramonto".

Descrizione dell'aspetto di Ogsiveo e contenuto della confezione

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film

Ogsiveo 50 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde di colore arancione, con impresso "50" su un lato e con diametro di 8 mm . Le compresse sono fornite in un flacone in HDPE con chiusura a prova di bambino e sigillo di protezione, contenente 120 o 180 compresse.

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film/Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film

Ogsiveo 100 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde di colore arancione chiaro, con impresso "100" su un lato con diametro di 10 mm.

Ogsiveo 150 mg compresse rivestite con film sono compresse ovali di colore giallo arancio, con impresso "150" su un lato con diametro di 15 mm.

Le compresse sono fornite in scatole contenenti 56 compresse rivestite con film in blister trasparenti in PVC/PDCV contenenti 14 compresse per blister.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.