

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane
Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane
Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 57,8 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 115,7 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 173,5 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka powlekana zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe, pomarańczowe tabletki powlekane o średnicy 8 mm, z wytłoczonym napisem "50" po jednej stronie.

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane

Okrągłe, jasnopomarańczowe tabletki powlekane o średnicy 10 mm, z wytłoczonym napisem "100" po jednej stronie.

Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane

Owalne, żółto-pomarańczowe tabletki powlekane o szerokości 8,5 mm i długości 17,5 mm, z wytłoczonym napisem "150" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ogsiveo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi, którzy wymagają leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ogsiveo powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 150 mg produktu leczniczego Ogsiveo dwa razy na dobę, jedna dawka rano i jedna dawka wieczorem. Nie należy przekraczać tej dawki.

Czas leczenia

Leczenie produktem leczniczym Ogsiveo należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Ogsiveo pacjenci nie powinni przyjmować dodatkowej dawki. Pacjenci powinni przyjąć kolejną przepisaną dawkę.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wybranych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.

W przypadku innych ciężkich działań niepożądanych lub w przypadku działań niepożądanych zagrażających życiu należy przerwać podawanie produktu leczniczego Ogsiveo do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopnia ≤ 1 . lub stopnia wyjściowego. Leczenie produktem Ogsiveo należy wznowić wyłącznie w dawce 100 mg dwa razy na dobę i tylko po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i prawdopodobieństwa nawrotu działania niepożądanego. Produkt Ogsiveo należy odstawić na stałe w przypadku nawrotu ciężkiego lub zagrażającego życiu działania niepożądanego po ponownym rozpoczęciu leczenia w zmniejszonej dawce.

Należy zmodyfikować dawkę, jeśli u pacjentów wystąpią następujące działania niepożądane (stopnie odnoszą się do Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Działań Niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE):

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych u pacjentów leczonych produktem Ogsiveo

Działanie niepożądane	Zalecane działanie
Biegunka	
Biegunka stopnia 3. utrzymująca się przez ≥ 3 dni pomimo maksymalnej terapii lekowej	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
Reakcje skórne	
Zapalenie mieszków włosowych stopnia 3.	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
Wysypka plamisto-grudkowa stopnia 3.	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
Zapalenie gruczołów potowych stopnia 3.	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
Zaburzenia elektrolitowe	
Hipofosfatemia stopnia 3. utrzymująca się przez ≥ 7 dni pomimo maksymalnej terapii zastępczej	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
Hipokaliemia stopnia 3. pomimo maksymalnej terapii zastępczej	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
Zaburzenia czynności wątroby	
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) ≥ 3 do 5 x GGN (górną granicy normy)	Należy wstrzymać podawanie produktu Ogsiveo do czasu zmniejszenia aktywności AlAT, AspAT lub obu tych parametrów do wartości < 3 x GGN lub powrotu do wartości wyjściowej, a następnie wznowić podawanie produktu w dawce 100 mg dwa razy na dobę.
AlAT lub AspAT > 5 x GGN (górną granicy normy)	Należy na stałe wstrzymać stosowania produktu Ogsiveo.
Inne działania niepożądane	
Anafilaksja lub inna ciężka reakcja nadwrażliwości	Należy na stałe odstawić produkt Ogsiveo.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Dane kliniczne dotyczące pacjentów w wieku 65 lat lub starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ogsiveo u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Produktu leczniczego Ogsiveo nie należy stosować u dzieci w wieku od urodzenia do 2 lat ze względu na potencjalne obawy dotyczące bezpieczeństwa związane ze wzrostem strukturalnym i funkcjonalnym. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1, jednak nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ogsiveo jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletek nie należy łamać, żuć ani kruszyć, ponieważ nie ma obecnie danych potwierdzających inny sposób podania.

Pacjenci powinni unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego podczas przyjmowania produktu leczniczego Ogsiveo (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące wysoce skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biegunka

U pacjentów otrzymujących nirogacestat zgłaszano biegunkę (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpi biegunka podczas leczenia nirogacestatem, powinni być monitorowani i leczeni przeciwbiegunkowymi produktami leczniczymi. W przypadku biegunki stopnia 3. utrzymującej się przez ≥ 3 dni pomimo maksymalnego leczenia farmakologicznego, należy zaprzestać podawania nirogacestatu do czasu ustąpienia biegunki do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

U pacjentów otrzymujących nirogacestat zgłaszano reakcje skórne, w tym wysypkę plamisto-grudkową, zapalenie mieszków włosowych i zapalenie gruczołów potowych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji skórnych przez cały okres leczenia i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku reakcji skórnych stopnia 3. nirogacestat należy odstawić do czasu ustąpienia reakcji do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Toksyczne wpływ na jajniki

U pacjentek w wieku rozrodczym otrzymujących nirogacestat zgłaszano toksyczny wpływ na jajniki (patrz punkt 4.8). Toksyczne działanie na jajniki, zidentyfikowane na podstawie nieprawidłowych stężeń hormonów płciowych lub objawów okołomenopauzalnych, zgłoszono u 75% kobiet w wieku rozrodczym otrzymujących nirogacestat w badaniu DeFi. Toksyczny wpływ na jajniki ustąpił u 79%

kobiet w wieku rozrodczym w trakcie leczenia. Informacje dotyczące dalszego leczenia są dostępne dla wszystkich pacjentek, z wyjątkiem dwóch z 27; po zaprzestaniu leczenia toksyczny wpływ na jajniki ustąpił u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, dla których dostępne są dane (patrz punkt 4.8). Wpływ nirogacestatu na płodność u ludzi jest nieznan. Na podstawie wyników badań na zwierzętach płodność u kobiet może być zaburzona. Przed rozpoczęciem leczenia nirogacestatem należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o ryzyku toksycznego wpływu na jajniki. Pacjentki należy monitorować pod kątem zmian w regularności cyklu miesięczkowego lub rozwoju objawów niedoboru estrogenów, w tym uderzeń gorąca, nocnych potów i suchości pochwy.

Zaburzenia elektrolitowe

U pacjentów otrzymujących nirogacestat zgłaszano zaburzenia elektrolitowe, w tym hipofosfatemię i hipokaliemię (patrz punkt 4.8). Należy regularnie monitorować stężenie fosforanów i potasu oraz uzupełniać je w razie potrzeby. W przypadku hipofosfatemii stopnia 3. utrzymującej się przez ≥ 7 dni pomimo maksymalnej terapii zastępczej, należy wstrzymać podawanie nirogacestatu do czasu jej ustąpienia do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2). W przypadku hipokaliemii stopnia 3. o dowolnym czasie trwania, pomimo maksymalnej terapii zastępczej, należy wstrzymać podawanie nirogacestatu do czasu ustąpienia hipokaliemii do stopnia ≤ 1 . lub powrotu do stanu wyjściowego, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego w dawce 100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia wątroby

U pacjentów otrzymujących nirogacestat zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT (patrz punkt 4.8). Należy regularnie monitorować wyniki badań czynności wątroby. W przypadku AlAT lub AspAT ≥ 3 do $5 \times$ GGN, podawanie nirogacestatu należy wstrzymać do czasu gdy AlAT, AspAT lub oba te parametry osiągną wartość do $< 3 \times$ GGN lub wartość wyjściową, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego w dawce 100 mg dwa razy na dobę. W przypadku AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN, należy wstrzymać na stałe podawanie nirogacestatu (patrz punkt 4.2).

Nowotwory skóry inne niż czerniak

U pacjentów otrzymujących nirogacestat zgłaszano występowanie nowotworów skóry innych niż czerniak (rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy) (patrz punkt 4.8). Badania skóry należy wykonywać przed rozpoczęciem stosowania nirogacestatu i rutynowo podczas leczenia nirogacestatem. W takich przypadkach należy stosować leczenie zgodnie z praktyką kliniczną, a pacjenci mogą kontynuować leczenie nirogacestatem bez dostosowywania dawki.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Nirogacestat podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu (patrz punkty 4.6 i 5.3). Pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia nirogacestatem. U kobiet w wieku rozrodczym, u których wystąpił brak miesiączki podczas leczenia nirogacestatem należy rozważyć wykonanie testu ciążowego. Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące nirogacestat muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia nirogacestatem i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki nirogacestatu (patrz punkt 4.6). Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić niezwłoczne poinformowanie lekarza w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia ciąży oraz zaprzestanie stosowania nirogacestatu w przypadku zajścia w ciążę.

Pacjentom płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia nirogacestatem i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki nirogacestatu (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę (patrz punkty 2 i 6.1). Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) (patrz punkty 2 i 6.1), która może powodować reakcje alergiczne.

Każda tabletką powlekana zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” (patrz punkt 6.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

Nirogacestat jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie nirogacestatu w surowicy

Wpływ umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A4

W badaniu klinicznym jednoczesne podawanie itrakonazolu (silnego inhibitora CYP3A4 i inhibitora P-gp) powodowało 2,5-krotne zwiększenie C_{max} nirogacestatu i 8,2-krotne zwiększenie AUC. Oczekuje się również, że jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 spowoduje klinicznie istotne zwiększenie ekspozycji.

Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. klarytromycyną, doustnym ketokonazolem, itrakonazolem) i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną i flukonazolem).

Należy rozważyć jednoczesne zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują CYP3A4 lub hamują go w minimalnym stopniu. Jeśli alternatywne produkty lecznicze nie są dostępne, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Ogsiveo na okres, w którym podawany jest silny lub umiarkowany inhibitor CYP3A4.

Pacjenci powinni unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego podczas przyjmowania produktu Ogsiveo, ponieważ zawierają one inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie nirogacestatu w surowicy

Wpływ silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4

Wpływ induktorów CYP3A4 na ekspozycję na nirogacestat nie był oceniany w badaniach klinicznych. Oczekuje się, że umiarkowane i silne induktory spowodują istotne klinicznie zmniejszenie ekspozycji na nirogacestat, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności. Należy zatem unikać jednoczesnego leczenia silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, fenobarbitem i ziołem dziurawca zwyczajnego) oraz umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. efawirenzem i etrawiryną). U pacjentów, u których wskazane jest stosowanie leków indukujących CYP3A4, należy wybrać alternatywne leki o mniejszym potencjale indukowania aktywności enzymu.

Wpływ substancji zmniejszających kwasowość

Rozpuszczalność nirogacestatu zależy od pH i jest znacznie zmniejszona przy pH wyższym niż 6,0. Wpływ substancji zmniejszających kwasowość soku żołądkowego (tj. antagonistów receptora H₂, inhibitorów pompy protonowej i leków zobojętniających) na ekspozycję na nirogacestat nie był oceniony w badaniu klinicznym, jednak jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych może zmniejszać biodostępność nirogacestatu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ogsiveo z inhibitorami pompy protonowej i lekami blokującymi receptory H₂. Jeśli jednak nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z lekami zobojętniającymi kwas solny w

żołądka, produkt Ogsiveo można podawać z zachowaniem odstępu między podaniem leków zobojętniających kwas solny w żołądka, podając produkt Ogsiveo 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu leku zobojętniającego kwas solny w żołądka.

Wpływ nirogacestatu na farmakokinetkę innych produktów leczniczych

Substraty CYP

Badanie interakcji leków u zdrowych ochotników, w którym oceniano wpływ wielokrotnych dawek nirogacestatu w dawce 95 mg raz na dobę na ekspozycję na midazolam, wrażliwy substrat CYP3A4, wykazało 1,3-krotne zwiększenie C_{max} midazolamu i 1,6-krotne zwiększenie AUC midazolamu. Wpływ klinicznej dawki nirogacestatu (150 mg dwa razy na dobę) na ekspozycję na midazolam nie był badany i może być inny. Produktu leczniczego Ogsiveo nie należy stosować jednocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, takrolimus, digitoksyna, warfaryna, karbamazepina).

Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu nirogacestatu na ogólnoustrojową ekspozycję na steroidy stosowane jako środki antykoncepcyjne, nie wiadomo, czy nirogacestat zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* wykazały, że nirogacestat może indukować CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6, a zatem istnieje ryzyko, że nirogacestat może powodować zmniejszoną ekspozycję substratów tych enzymów. Gdy substraty CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6 są podawane z produktem Ogsiveo, należy przeprowadzić ocenę pod kątem zmniejszonej skuteczności substratu i może być konieczne dostosowanie dawki substratu w celu utrzymania optymalnego stężenia w osoczu.

Systemy transportujące leki

Badanie interakcji leków w pojedynczej dawce wykazało, że nirogacestat nie wpływał na ekspozycję na dabigatran, substrat P-gp, co potwierdza brak klinicznie istotnego hamowania P-gp przez nirogacestat.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom mającym partnerki w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie ciąży podczas stosowania produktu Ogsiveo (patrz punkt 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo (patrz punkt 4.4). Nie wiadomo, czy nirogacestat zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych działających ogólnoustrojowo. Pacjentom podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo należy zalecić stosowanie co najmniej jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji (takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, w tym metody barierowej. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić niezwłoczne poinformowanie lekarza w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia ciąży oraz zaprzestanie stosowania produktu Ogsiveo w przypadku zajścia w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny oddawać komórek jajowych (oocytów) podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo.

Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo (patrz punkt 4.4). Pacjenci płci męskiej nie powinni oddawać nasienia

podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo.

Ciąża

Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania, produkt Ogsiveo podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Produkt Ogsiveo jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia produktem Ogsiveo. U kobiet w wieku rozrodczym, u których wystąpił brak miesiączki podczas leczenia produktem Ogsiveo, należy rozważyć wykonanie testu ciążowego. Pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Ogsiveo, należy przerwać podawanie produktu. W badaniu DeFi odnotowano samoistne poronienie u kobiety, która zaszła w ciążę podczas przyjmowania nirogacestatu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności nirogacestatu lub jego metabolitów w mleku ludzkim lub zwierzęcym ani jego wpływu na dziecko karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią, kobietom nie wolno karmić piersią podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu Ogsiveo (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności u ludzi. Wpływ produktu Ogsiveo na płodność u ludzi nie jest znany. Na podstawie wyników badań na zwierzętach płodność samców i samic może być zaburzona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ogsiveo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących nirogacestat może wystąpić zmęczenie i zawroty głowy (patrz punkt 4.8), dlatego pacjenci, u których wystąpią te działania niepożądane, powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka (85%), wysypka (65%), toksyczny wpływ na jajniki u kobiet w wieku rozrodczym (60%), nudności (59%), zmęczenie (50%), hipofosfatemia (50%), ból głowy (40%) i zapalenie jamy ustnej (40%).

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym był toksyczny wpływ na jajniki (przedwczesna menopauza, 3%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: biegunka (16%) i hipofosfatemia (13%).

Trwałe zaprzestanie stosowania nirogacestatu z powodu działań niepożądanych wystąpiło u 19% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku były: biegunka (5%), toksyczny wpływ na jajniki (5%) i zwiększenie aktywności ALAT (3%).

Częstość przerwania stosowania nirogacestatu spowodowanego działaniami niepożądanymi wynosiła 59%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania podawania leku były: biegunka (11%), wysypka plamisto-grudkowa (10%), hipofosfatemia (6%) i nudności (5%).

Częstość zmniejszania dawki nirogacestatu z powodu działań niepożądanych wynosiła 44%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki były: biegunka (9%), wysypka plamisto-grudkowa (6%), zapalenie jamy ustnej (3%) i hipofosfatemia (3%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

O ile nie zaznaczono inaczej, częstości działań niepożądanych są oparte na częstościach zdarzeń niepożądanych związanych ze wszystkimi przyczynami, zidentyfikowanych u 88 pacjentów narażonych na nirogacestat w dawce 150 mg stosowanej dwa razy na dobę przez medianę czasu trwania badań klinicznych wynoszącą 21,5 miesiąca.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 2: Zgłoszone działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Częstość występowania (stopień 3.-4.)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często	Często
	Zapalenie jamy ustnej ^a	Bardzo często	Często
	Suchość w jamie ustnej	Bardzo często	--
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^b	Bardzo często	Często
	Łysienie	Bardzo często	--
	Zapalenie mieszków włosowych	Bardzo często	Często
	Zapalenie gruczołów potowych	Często	Często
	Sucha skóra	Bardzo często	--
	Świąd	Bardzo często	--
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Rak podstawnokomórkowy	Często	--
	Rak płaskonabłonkowy ^c	Często	--
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często
	Hipokaliemia	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	--
	Zawroty głowy	Bardzo często	--
Badania diagnostyczne	Białkomocz	Bardzo często	--
	Glikozuria	Bardzo często	--
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Bardzo często	--
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia kanalików nerkowych	Często	--
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Łamliwość kości ^d	Często	--
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność AlAT	Bardzo często	Często
	Zwiększona aktywność AspAT	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Toksyczny wpływ na jajniki ^e	Bardzo często	--

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Częstość występowania (stopień 3.-4.)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często	--
	Zakażenie górnych dróg oddechowych ^f	Bardzo często	--
	Duszność	Bardzo często	--
	Krwawienie z nosa	Bardzo często	--
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	Często
	Choroba grypopodobna	Bardzo często	--

^a Zapalenie jamy ustnej obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, ból jamy ustnej i ból jamy ustnej i gardła.

^b Wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, trądzikowe zapalenie skóry, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową i wysypkę grudkową.

^c Rak płaskonabłonkowy obejmował raka płaskonabłonkowego skóry i raka płaskonabłonkowego.

^d Złamanie kości obejmuje złamanie, złamanie stopy, złamanie ręki, złamanie kości promieniowej, złamanie biodra i złamanie żebra.

^e Toksyczny wpływ na jajniki obejmuje niewydolność jajników, przedwczesną menopauzę, brak miesiączki, skąpe miesiączki, nieregularne miesiączkowanie, bolesne miesiączkowanie, obfite krwawienia miesiączkowe, suchość sromu i pochwy, uderzenia gorąca, zmniejszone stężenie hormonu antymüllerowskiego (ang. anti-Müllerian hormone, AMH) i zwiększone stężenie hormonu folikulotropowego (ang. follicle-stimulating hormone, FSH).

^f Zakażenie górnych dróg oddechowych (ang. Upper respiratory tract infection URTI) obejmuje URTI, wirusowe URTI, ostre zapalenie zatok i zapalenie zatok.

-- Nie zgłoszono żadnych przypadków.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane opisane poniżej odzwierciedlają wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepiętego badania DeFi w fazie 3 u pacjentów z guzami desmoidalnymi leczonych nirogacestatem w dawce 150 mg dwa razy na dobę (N=69) lub placebo (N=72) dwa razy na dobę.

Biegunka

W podwójnie zaślepiętej fazie badania DeFi biegunkę zgłoszono u 84% pacjentów otrzymujących nirogacestat w porównaniu z 35% pacjentów otrzymujących placebo. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 16% i 1% pacjentów (patrz punkt 4.4). Biegunka stopnia ≤ 2 . ustąpiła u 74% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie nirogacestatem. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia biegunki u pacjentów otrzymujących nirogacestat wynosiła 9 dni (zakres od 2 do 234 dni). Biegunka doprowadziła do zmniejszenia dawki u 10% pacjentów i przerwania podawania leku u 7% pacjentów otrzymujących nirogacestat.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W podwójnie zaślepiętej fazie badania DeFi reakcje dermatologiczne były zgłaszane częściej u pacjentów otrzymujących nirogacestat niż u pacjentów otrzymujących placebo; należały do nich: wysypka plamisto-grudkowa (32% vs 6%), zapalenie gruczołów potowych (9% vs 0) i zapalenie mieszków włosowych (13% vs 0) (patrz punkt 4.4). Mediana czasu do wystąpienia wysypki wynosiła 22 dni (zakres od 2 do 603 dni). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej doprowadziły do zmniejszenia dawki u 9% pacjentów otrzymujących nirogacestat, w tym wysypka plamisto-grudkowa u 4% i zapalenie gruczołów potowych u 3%. Wysypka plamisto-grudkowa doprowadziła do przerwania podawania leku u 1% pacjentów.

Toksyczny wpływ na jajniki

W podwójnie zaślepiętej fazie badania DeFi, 75% kobiet w wieku rozrodczym otrzymujących nirogacestat zgłosiło toksyczny wpływ na jajniki (zdefiniowany jako niewydolność jajników, przedwczesna menopauza, brak miesiączki, oligomenorrhea i menopauza) w porównaniu z żadną

pacjentką otrzymującą placebo. Wystąpiły trzy ciężkie działania niepożądane związane z toksycznym wpływem na jajniki, wszystkie związane z przedwczesną menopauzą, stanowiące 11% wszystkich uczestników zgłaszających toksyczny wpływ na jajniki. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia toksycznego wpływu na jajniki wynosiła 8,9 tygodnia (zakres od 1 dnia do 54 tygodni), a całkowita mediana czasu trwania wynosiła 18,9 tygodnia (zakres od 11 dni do 215 tygodni). Toksyczny wpływ na jajniki ustąpił u 79% kobiet w wieku rozrodczym w trakcie leczenia. Informacje dotyczące obserwacji są dostępne dla wszystkich z wyjątkiem dwóch z 27 pacjentek; po przerwaniu podawania leku toksyczny wpływ na jajniki ustąpił u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, dla których dostępne są dane. Mediana czasu do ustąpienia objawów po odstawieniu nirogacestatu wynosiła 10,9 tygodnia (zakres od 4 do 18 tygodni). Wpływ nirogacestatu na płodność jest nieznany (patrz punkt 4.4). Zidentyfikowano zależność ekspozycja-odpowiedź pomiędzy nirogacestatem a stężeniem hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy, przy czym stężenie FSH zwiększało się liniowo wraz ze wzrostem stężenia nirogacestatu w surowicy.

Zaburzenia elektrolitowe

U pacjentów otrzymujących nirogacestat w podwójnie zaślepionej fazie badania DeFi zgłaszano zaburzenia elektrolitowe, w tym hipofosfatemię (43%) i hipokaliemię (12%), w porównaniu z odpowiednio 7% i 1% u pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia hipofosfatemii i hipokaliemii wynosiła odpowiednio 15 dni (zakres od 1 do 833 dni) i 15 dni (zakres od 1 do 57 dni). Hipofosfatemia stopnia 3. i hipokaliemia stopnia 3. wystąpiły u 3% pacjentów otrzymujących nirogacestat w porównaniu z żadnym pacjentem otrzymującym placebo (patrz punkt 4.4). Hipofosfatemia i hipokaliemia doprowadziły do zmniejszenia dawki odpowiednio u 4% i 1% pacjentów otrzymujących nirogacestat. Hipofosfatemia doprowadziła do przerwania podawania leku u 1% pacjentów otrzymujących nirogacestat.

Zaburzenia wątroby

Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT odnotowano odpowiednio u 19% i 17% pacjentów otrzymujących nirogacestat w fazie podwójnie zaślepionej próby badania DeFi w porównaniu z odpowiednio 8% i 11% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększonej aktywności AlAT i AspAT wynosiła 22 dni (zakres AlAT od 8 do 924 dni; zakres AspAT od 1 do 1023 dni). Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. ($> 5 \times \text{GGN}$) wystąpiło u 3% pacjentów leczonych nirogacestatem w porównaniu z 1% w grupie placebo (patrz punkt 4.4). Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT doprowadziło do zmniejszenia dawki u 1% pacjentów otrzymujących nirogacestat. Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT doprowadziło do przerwania podawania leku odpowiednio u 4% i 3% pacjentów otrzymujących nirogacestat.

Nowotwory skóry inne niż czerniak

Nowotwory skóry inne niż czerniak były zgłaszane częściej u pacjentów otrzymujących nirogacestat niż u pacjentów otrzymujących placebo w fazie badania DeFi z podwójnie zaślepioną próbą, w tym rak płaskonabłonkowy (3% vs 0) i rak podstawnokomórkowy (1% vs 0), przy czym jeden pacjent zgłosił oba typy raka skóry innego niż czerniak (patrz punkt 4.4). Dodatkowe dwa przypadki raka skóry innego niż czerniak zgłoszono poza fazą podwójnie zaślepionej próby badania DeFi.

Wpływ na proksymalne kanaliki nerkowe

Glikozurię i białkomocz obserwowano odpowiednio u 52% i 46% pacjentów otrzymujących nirogacestat w fazie podwójnie zaślepionej próby badania DeFi, w porównaniu z odpowiednio 1% i 39% pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu do wystąpienia glikozurii i białkomoczu wynosiła odpowiednio 85 dni (zakres od 55 do 600 dni) i 72 dni (zakres od 38 do 937 dni). Jeden pacjent w badaniu DeFi zgłosił zaburzenia czynności kanalików nerkowych ze zwiększonym wydalaniem kwasu moczowego, glukozy i fosforanów z moczem, ale bez nadmiernego wydalania białek o niskiej masie cząsteczkowej (beta2-mikroglobuliny) lub jakiegokolwiek zmiany w czynności nerek. Zdarzenie zostało opanowane przez zmniejszenie dawki.

Łamliwość kości

W fazie podwójnie zaślepionej próby badania DeFi złamania kości zgłoszono u 6% pacjentów otrzymujących nirogacestat w porównaniu z żadnym pacjentem otrzymującym placebo. Wszystkie

zgłoszenia złamań kości były nieciężkie i stopnia 1. lub 2. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia złamania kości u pacjentów otrzymujących nirogacestat wynosiła 125 dni (zakres od 1 do 739 dni). Złamania kości nie doprowadziły do zmniejszenia dawki ani przerwania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących nirogacestat.

Dzieci i młodzież

Zaburzenie nasady kości, objawiające się poszerzeniem nasadowej płytki wzrostowej, zgłoszono u 4 z 26 (15%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z otwartymi płytkami wzrostowymi leczonych nirogacestatem poza badaniem DeFi. Zdarzenia te obejmowały epifizjolizę, złamanie biodra, zaburzenia nasad kości i martwicę kości. Wszyscy 4 pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli w wieku od 11 do 12 lat. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży znajdują się w punkcie 4.2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego [w Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Oczekuje się, że objawy przedawkowania produktu Ogsiveo będą przedłużeniem jego działania farmakologicznego i mogą obejmować biegunkę, nudności, wymioty, hipofosfatemię, zwiększoną aktywność aminotransferaz i krwawienie z nosa.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Ze względu na duży stopień wiązania z białkami nie oczekuje się, że produkt leczniczy Ogsiveo będzie dializowany u pacjentów z prawidłowym stężeniem białka w surowicy. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Ogsiveo i zastosować ogólne środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe; Kod ATC: L01XX81

Mechanizm działania

Nirogacestat jest odwracalnym i niekompetycyjnym inhibitorem gamma-sekretazy, który blokuje proteolityczną aktywację receptora Notch.

Elektrofizjologia serca

Wpływ stężenia nirogacestatu na wydłużenie odstępu QTc przewidywano za pomocą analizy modelowej. 90% przedziały ufności dla przewidywanej średniej zmiany odstępu QTcF wynosiły poniżej 10 ms przy oczekiwanym C_{max} przy dawkach supratherapeutycznych. W związku z tym nie stwierdzono klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QTcF związanego z terapeutycznym dawkowaniem produktu Ogsiveo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie DeFi było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym (1:1), podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 z udziałem dorosłych pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi. Do badania kwalifikowali się pacjenci z histologicznie potwierdzonymi guzami desmoidalnymi, u których w ciągu 12 miesięcy od badania przesiewowego nastąpiła progresja o $\geq 20\%$ według RECIST v1.1, a utrzymująca się progresja choroby nie powodowała bezpośredniego znaczącego ryzyka dla pacjenta. Randomizacja była stratyfikowana według umiejscowienia docelowego guza (wewnątrz jamy brzusznej lub poza jamą brzuszną). Pacjenci z wieloma guzami docelowymi zlokalizowanymi zarówno w jamie brzusznej, jak i poza nią byli zaklasyfikowani do grupy pacjentów z guzami wewnątrz jamy brzusznej. Pacjenci otrzymywali doustnie 150 mg nirogacestatu lub placebo dwa razy na dobę w 28-dniowych cyklach do czasu progresji choroby, zgonu lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędnym wskaźnikiem skuteczności był czas przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS). Progresję choroby określano radiograficznie przy użyciu RECIST v1.1 w zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie obrazowania lub zgodnie z oceną kliniczną dokonaną przez badacza i zakwalifikowaną przez zaślepioną, niezależną, centralną ocenę, lub przez zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowe wskaźniki skuteczności obejmowały obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie bólu w 10. cyklu, zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie nasilenia objawów specyficznych dla guza desmoidalnego w 10. cyklu, zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania w roli i funkcjonowania fizycznego w 10. cyklu oraz zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie ogólnej jakości życia w 10. cyklu. Ból mierzono za pomocą 7-dniowej średniej pozycji nr 3 (tj. najsilniejszego bólu) z Krótkiego Inwentarza Bólu (ang. Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF). Nasilenie objawów specyficznych dla guza desmoidalnego i funkcjonowanie fizyczne mierzono za pomocą skali GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Łącznie randomizacją objęto 142 pacjentów: 70 otrzymało nirogacestat, a 72 placebo. Ogólna mediana wieku wynosiła 34 lata (zakres: od 18 do 76 lat); 4% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych; 65% pacjentów stanowiły kobiety; 83% pacjentów było rasy białej, 6% rasy czarnej, 3% rasy azjatyckiej i 8% rasy innej; 73% pacjentów miało stan sprawności wg ECOG równy 0, 27% pacjentów miało stan sprawności wg ECOG równy 1, a $< 1\%$ pacjentów miało stan sprawności wg ECOG równy 2. 23% pacjentów miało chorobę wewnątrzbrzuszną lub zarówno wewnątrzbrzuszną, jak i pozabrzuszną, a 77% pacjentów miało tylko chorobę pozabrzuszną. Czterdzieści jeden procent pacjentów miało chorobę wieloogniskową, a 59% pojedynczą chorobę ogniskową. Spośród 105 pacjentów ze znanym statusem mutacji somatycznej guza, 81% miało mutację *CTNNB1*, a 21% mutację *APC*. Siedemnaście procent pacjentów miało rodzinną polipowatość gruczolakowatą (ang. familial adenomatous polyposis, FAP). Dwadzieścia trzy procent pacjentów nie otrzymało żadnej wcześniejszej terapii, a 44% otrzymało ≥ 3 wcześniejsze linie terapii. Wcześniejsza terapia obejmowała leczenie ogólnoustrojowe (61%), zabieg chirurgiczny (53%) i radioterapię (23%). Trzydzieści sześć procent pacjentów było wcześniej leczonych chemioterapią, a 33% było wcześniej leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej. Pięćdziesiąt procent miało wynik BPI-SF pozycja 3 (najsilniejszy ból) ≥ 2 na początku badania.

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności w populacji ITT, która obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów. Poprawa PFS i ORR była potwierdzona dla nirogacestatu niezależnie od wyjściowej charakterystyki, w tym lokalizacji guza i rodzaju wcześniejszych terapii.

Tabela 3: Wyniki skuteczności u pacjentów z postępującymi guzami desmoidalnymi według RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Przeżycie wolne od progresji		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	12 (17)	37 (51)
Progresja radiograficzna ^a	11 (16)	30 (42)
Progresjakliniczna ^a	1 (1)	6 (8)
Zgon	0	1 (1)
Mediana (miesiące) (95% CI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4; NR)
Współczynnik ryzyka (95% CI	0,29 (0,15; 0,55)	
Wartość p ^c	< 0,001	
Obiektywny odsetek odpowiedzi ^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)
Wartość p ^e	< 0,001	

Skróty: CI: przedział ufności; CR: całkowita odpowiedź; ORR: obiektywny odsetek odpowiedzi; PR: częściowa odpowiedź; NR: nieosiągnięty

^a Oceniane przez zaslepiiony niezależny centralny przegląd.

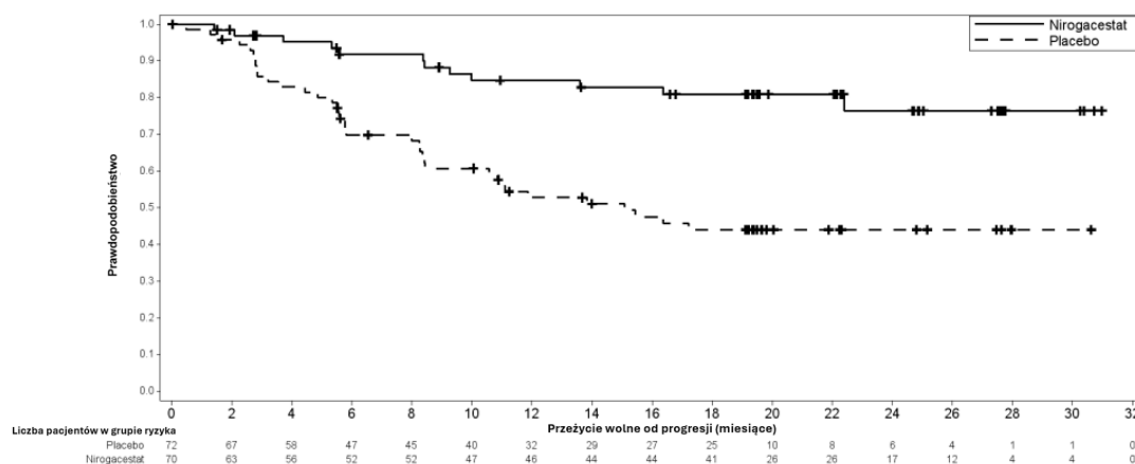
^b Uzyskane przy użyciu metodologii Kaplana-Meiera.

^c Wartość p uzyskano w jednostronnym stratyfikowanym teście log-rank.

^d Uzyskane przy użyciu dokładnej metody opartej na rozkładzie dwumianowym.

^e Wartość p uzyskano z dwustronnego testu Cochra-Mantela-Haenszela.

Rysunek 1 : Krzywa Kaplana-Meiera PFS



Uwaga: Medianę i 95% przedziały ufności oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Ze względu na małą liczbę zdarzeń w grupie otrzymującej nirogacestat, oszacowanie mediany czasu do progresji metodą Kaplana-Meiera nie było możliwe.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Wyniki PFS zostały poparte zmianą w stosunku do wartości wyjściowej najsilniejszego bólu zgłaszanego przez pacjentów na korzyść ramienia nirogacestatu w 10. cyklu (-1,6 vs -0,2; średnia różnica LS: -1,3; 95% przedział ufności: -2,1 do -0,6; $p < 0,001$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ogsiveo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu mięsaka tkanek miękkich. Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie nirogacestatu jest osiągane po około 1,5 godziny po podaniu doustnym. Bezwzględna biodostępność nirogacestatu po podaniu doustnym wynosi około 19,2% (zakres: 16,2% - 24,3%).

Dystrybucja

Szacuje się, że stosunek stężenia nirogacestatu we krwi do stężenia w osoczu u ludzi wynosi około 0,5. Wiązanie z białkami surowicy wynosi około 99,6% *in vitro*. Nirogacestat wiąże się w dużym stopniu zarówno z albuminami surowicy ludzkiej, jak i z α -1-kwaśną glikoproteina, ale z większym powinowactwem do α -1-kwaśnej glikoproteiny. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pozorną objętość dystrybucji nirogacestatu po podaniu doustnym u pacjentów z guzem desmoidalnym oszacowano na 1430 L.

Metabolizm

Nirogacestat jest intensywnie metabolizowany głównie przez CYP3A4. Wiedza na temat głównych lub aktywnych metabolitów *in vivo* jest niepełna ze względu na ograniczenia w wykrywaniu metabolitów nieoznakowanych radioaktywnie. Liczne metabolity o mniejszym znaczeniu wykryto w krążeniu i wydalinach.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki znakowanego radioaktywnie nirogacestatu u zdrowych osób, około 65% dawki jest odzyskiwane w ciągu 13 dni po podaniu; 38% jest wydalone z kałem, 17% jest wydalone z moczem, a 10% odzyskanego znacznika znajduje się w wydychanym powietrzu. Nirogacestat w postaci niezmienionej w moczu stanowi mniej niż 0,01%, a w kale mniej niż 0,5% podanej dawki.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna w populacji pacjentów z guzem desmoidalnym szacuje pozorny końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji na około 23 godziny. Pozorny klirens ogólnoustrojowy po podaniu doustnym wynosi około 45 l/godzinę.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na nirogacestat wzrasta wraz ze zwiększaniem dawek pojedynczych i powtarzanych, z proporcjonalnym zwiększeniem w zakresie dawek 50-150 mg.

Stan stacjonarny osiągany jest po około 7 dniach od powtórnego podania. Analiza farmakokinetyki populacyjnej szacuje współczynnik kumulacji na około 1,5 u pacjentów z guzem desmoidalnym.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności wątroby

Farmakokinetykę nirogacestatu oceniano u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji Childa-Pugha. Umiarkowane zaburzenia wątroby nie miały wpływu na całkowitą ekspozycję na nirogacestat (AUC), ale maksymalna ekspozycja (C_{max}) była zmniejszona o 28% przy większej objętości dystrybucji i dłuższym okresie półtrwania.

Wpływ zaburzeń czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę nirogacestatu nie był oceniany w specjalnym badaniu klinicznym. W modelu PopPK nie zaobserwowano klinicznie istotnego związku między testami czynności nerek a farmakokinetyką nirogacestatu. W analizie PopPK wzięły udział dwie osoby z odpowiednio łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek spośród 335 osób. Do analizy PopPK nie włączono pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów większość działań toksycznych była związana z hamowaniem sekretazy gamma. Skutki obejmowały zanik jajników, zmiany w cyklu rujowym, zmniejszoną komórkowość w tkance limfatycznej związanej z jelitami i zmniejszoną komórkowość krezkowych węzłów chłonnych. W badaniu na szczurach zaobserwowano pogrubienie płytki wzrostowej. Ponadto, wszystkie poziomy dawek oceniane w badaniu na szczurach wykazywały przewlekłą postępującą nefropatię, fosfolipidozę płuc i martwicę gruczołów ślinowych w sposób zależny od dawki. W badaniu na psach skutki związane z leczeniem występowały w jelitach, śledzionie, pęcherzyku żółciowym, wątrobie, nerkach, jądrach i jajnikach. Wyniki badań jelit i wątroby były związane z uogólnionym stanem zapalnym i powiązanymi zmianami patologii klinicznej u większości psów. W 3-miesięcznych badaniach toksyczności doustnej u szczurów i psów nie zidentyfikowano dawki NOAEL. Najmniejsza dawka w badaniu na szczurach wynosiła 5 mg/kg/dobę (co odpowiada dawce dla człowieka wynoszącej 50 mg/dobę), a u psów najmniejsza dawka wynosiła 2 mg/kg/dobę (co odpowiada dawce dla człowieka wynoszącej 70 mg/dobę). Ekspozycje ogólnoustrojowe były również mniejsze niż ekspozycje ogólnoustrojowe u ludzi (AUC) po podaniu 150 mg nirogacestatu dwa razy na dobę.

Rakotwórczość

Wydaje się, że sygnalizacja Notch pełni zarówno funkcję onkogeną, jak i supresorową. Działanie rakotwórcze nirogacestatu oceniano w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym szczurze rasH2. Przy dawkach do 100 mg/kg/dobę zaobserwowano zwiększoną częstość występowania naczyniomięsaków. Przy dawce 100 mg/kg/dobę ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC) była mniejsza (0,2-krotnie) niż u ludzi, którym podawano 150 mg nirogacestatu dwa razy na dobę. Działanie rakotwórcze u szczurów nie zostało ocenione.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Nirogacestat zmniejszał wskaźniki płodności zarówno u samców, jak i samic szczurów, co korelowało z zanikiem jajników, zmniejszoną masą jąder i zmniejszoną ruchliwością plemników oraz wpływem na morfologię plemników. Ponadto w badaniach płodności wystąpiła wczesna utrata zarodka. We wstępnym badaniu rozwoju zarodka i płodu nirogacestat powodował znaczną i zależną od dawki utratę zarodków, wczesną resorpcję i zmniejszenie masy płodu u zarodków, które przeżyły. Skutki te wystąpiły przy dawce 20 mg/kg/dobę, powodując ekspozycję ogólnoustrojową poniżej (około 0,45-krotnie) ekspozycji u ludzi po podaniu nirogacestatu w dawce 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletek

Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego) (E 1209)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glicerolu monokaprylokapronian typu 1/mono/diglicerydy (E471)
Alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany (E1203)
Żółcień FD&C nr 6/żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E110)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane

Butelka HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i uszczelnieniem indukcyjnym, zawierająca 120 lub 180 tabletek.

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane

Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane

Przezroczyste blistry PVC/PVDC z aluminiową powłoką zawierające 14 tabletek. Jedno opakowanie zawiera 56 tabletek w 4 blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1932/001

EU/1/25/1932/002

EU/1/25/1932/003

EU/1/25/1932/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 sierpnia 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Ogsiveo (nirogacestat) w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu (MAH) uzgadnia z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposób dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Celem program edukacyjnego jest zminimalizowanie ekspozycji *in utero* na Ogsiveo (nirogacestat) i wynikającego z tego potencjalnego ryzyka toksyczności dla zarodka/płodu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Ogsiveo (nirogacestat) jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać produkt leczniczy lub pacjentowi, którym przepisano produkt leczniczy Ogsiveo (nirogacestat), mieli dostęp lub dostarczono im następujące materiały edukacyjne:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Karta Pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarzy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla pracowników służby zdrowia

Przewodnik dla pracowników służby zdrowia powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Nirogacestat podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie zarodka i płodu, w tym utratę ciąży.
- Nirogacestat jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej.
- Przed rozpoczęciem leczenia nirogacestatem należy wykonać test ciążowy, którego wynik musi być ujemny.
- Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia nirogacestatem i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki nirogacestatu.
- Nirogacestat może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- Należy poinformować pacjentów, aby stosowali co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka domaciczna) lub dwie uzupełniające się metody antukoncepcji, w tym metodę barierową.
- Pacjentki w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o potencjalnym ryzyku uszkodzenia zarodka i płodu oraz o stosowaniu odpowiednich środków antykoncepcyjnych przed rozpoczęciem leczenia nirogacestatem.
- U kobiet w wieku rozrodczym doświadczających braku miesiączki podczas leczenia nirogacestatem należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.
- Pacjentom płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy zalecić stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia nirogacestatem i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki nirogacestatu.
- Pacjentkom należy zalecić natychmiastowe poinformowanie lekarza, jeśli podejrzewają, że są w ciąży.
- Pacjenci powinni otrzymać Kartę Pacjenta

Karta pacjenta:

Karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Nirogacestat może powodować uszkodzenie zarodka i płodu, w tym utratę płodu, jeśli jest stosowany w czasie ciąży.
- Pacjentki w wieku rozrodczym oraz pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia nirogacestatem i przez 1. tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

- Pacjentka w wieku rozrodczym lub partnerka pacjenta, która jest w wieku rozrodczym, musi stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładna domaciczna) lub stosować dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową.
- Jeśli pacjentka podejrzewa, że może być w ciąży podczas leczenia nirogacestatem, musi natychmiast skontaktować się ze swoim lekarzem onkologiem. Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie może przyjmować nirogacestatu.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Wnioskodawca jest zobowiązany do opracowania skutecznych środków (tj. zoptymalizowanej formulacji, procesu wytwarzania i (lub) strategii kontroli) w celu zapewnienia, że suma zanieczyszczeń ASYM-136911 i ASYM-136912 nie przekracza limitu AI wynoszącego 1,5 µg/dobę przez cały okres ważności produktu, i przedłożenia odpowiedniej zmiany w celu wdrożenia zmian(y) oraz zawężenia limitu w specyfikacji obowiązującej przy zwolnieniu serii i do końca okresu ważności produktu końcowego dla NMT do 1,5 µg/dobę.	3. kwartał 2027 r.
Należy złożyć raport z postępów prac.	3. kwartał 2026 r.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane
nirogacestat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
120 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Połknąć w całości. Nie należy łamać, żuć ani rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1932/001 120 tabletek powlekanych
EU/1/25/1932/002 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ogsiveo 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ogsiveo 50 mg tabletki
nirogacestat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 50 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i E110, więcej informacji w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletka
120 tabletek
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne. Połknąć w całości.
Nie należy łamać, żuć ani rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SpringWorks Therapeutics

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1932/001 120 tabletek powlekanych

EU/1/25/1932/002 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane
nirogacestat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Połknąć w całości. Nie należy łamać, żuć ani rozkruszać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1932/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA STSTEMEM BRAILLE'A

Ogsiveo 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane
nirogacestat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane
nirogacestat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i żółcień pomarańczową FCF (E110). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Połknąć w całości. Nie należy łamać, żuć ani rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1932/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ogsiveo 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane
nirogacestat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla użytkownika

Ogsiveo, 50 mg, tabletki powlekane
Ogsiveo, 100 mg, tabletki powlekane
Ogsiveo, 150 mg, tabletki powlekane
nirogacestat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ogsiveo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ogsiveo
3. Jak stosować lek Ogsiveo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ogsiveo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ogsiveo i w jakim celu się go stosuje

Ogsiveo jest lekiem zawierającym substancję czynną nirogacestat, która hamuje białko zwane gamma-sekretazą. Inhibitory gamma-sekretazy leczą raka poprzez zatrzymanie aktywności niektórych białek, które biorą udział we wzroście komórek nowotworowych.

Lek Ogsiveo stosuje się w leczeniu osób dorosłych z postępującymi guzami desmoidalnymi (nowotworami tkanek miękkich tworzących się w tkance włóknistej (łącznej), zwykle w ramionach, nogach lub jamie brzusznej, które nie rozprzestrzeniają się do innych lokalizacji). Jest on stosowany u osób dorosłych, które wymagają podawania leku doustnie lub we wstrzyknięciach (leczenie ogólnoustrojowe).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ogsiveo

Kiedy nie stosować leku Ogsiveo

- Jeśli pacjent ma uczulenie na nirogacestat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz poniżej punkt Ciąża)
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę i nie stosuje wysoce skutecznej antykoncepcji (patrz poniżej punkt Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet)
- Jeśli pacjentka karmi piersią (patrz poniżej punkt Karmienie piersią)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Ogsiveo należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów podczas stosowania leku Ogsiveo (patrz również punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

- **Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka lub biegunka trwająca dłużej niż dwa dni** nie reagująca na leczenie, należy przerwać podawanie leku i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza. Lekarz może przerwać leczenie lekiem Ogsiveo do czasu ustąpienia objawów, podać inne leki, zmniejszyć dawkę lub zalecić picie większej ilości płynów.
- **Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka**, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Lekarz może podać lek na te objawy lub przerwać podawanie leku Ogsiveo lub zmniejszyć jego dawkę.
- **Problemy z jajnikami.** Mogą wystąpić takie objawy jak uderzenia gorąca, nocne poty, suchość pochwy i zmiany cyklu miesięczkowego, w tym nieregularne miesiączki lub brak miesiączki. Te działania niepożądane ustąpiły u większości kobiet w trakcie leczenia oraz u wszystkich kobiet, które zaprzestały przyjmowania leku Ogsiveo.

Wyniki badań:

- Podczas leczenia lekarz wykona badania krwi w celu skontrolowania stężenia elektrolitów (soli) i czynności wątroby.
- **Nowotwory skóry.** U pacjentów przyjmujących lek Ogsiveo zgłaszano występowanie niektórych rodzajów raka skóry, zwanych rakiem podstawnokomórkowym i rakiem płaskonabłonkowym. Podczas leczenia lekiem Ogsiveo lekarz powinien przeprowadzać regularne badania skóry. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku pojawienia się nowych lub zmieniających się zmian skórnych, takich jak niewielki biały lub cielisty guzek, łuszcząca się czerwona plama, otwarte owrzodzenie lub brodawka, na której łatwo pojawia się strup lub krwawienie.

Dzieci i młodzież

Leku Ogsiveo nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej. Lek Ogsiveo może niekorzystnie wpływać na wzrost kości u rosnących dzieci.

Lek Ogsiveo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować podczas stosowania leku Ogsiveo, w tym o lekach ziołowych.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu któregośkolwiek z poniższych leków:

- Klarytromycyna, erytromycyna - stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- Itrakonazol, ketokonazol, flukonazol - stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych
- Cyklosporyna, takrolimus - stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu
- Fostamatynib - stosowany w leczeniu małej liczby płytek krwi
- Rytonawir, atazanawir, efawirenz i etrawiryna - stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS
- Diltiazem - stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i bólu w klatce piersiowej.
- Hormonalne środki antykoncepcyjne (leki antykoncepcyjne) (patrz poniżej punkt Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet)
- Ryfampicyna - stosowana w leczeniu gruźlicy
- Karbamazepina, fenytoina, fenobarbital - stosowane w leczeniu padaczki
- Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) - lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji
- Midazolam - stosowany do znieczulenia, uspokojenia lub w celu zmniejszenia niepokoju

- Digitoksyna, dofetylid - stosowane w leczeniu chorób serca lub korygowaniu nieregularnego bicia serca.
- Warfaryna - stosowana w celu rozrzedzenia krwi
- Leki zobojętniające kwas solny w żołądku (krótko działające leki zawierające minerały, takie jak wapń, magnez, glin lub wodorowęglan, które neutralizują kwas solny w żołądku). Leki te mogą zaburzać wchłanianie leku Ogsiveo i zmniejszać jego skuteczność. Lek Ogsiveo należy przyjmować 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu leku zobojętniającego kwas solny w żołądku.
- Leki blokujące receptory H₂ (takie jak famotydyna i cymetydyna) oraz inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol) - stosowane w celu zmniejszenia ilości kwasu solnego w żołądku. Leki te mogą zaburzać wchłanianie leku Ogsiveo i zmniejszać jego skuteczność, dlatego nie należy ich przyjmować podczas leczenia lekiem Ogsiveo.

Stosowanie leku Ogsiveo z jedzeniem i piciem

Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego podczas przyjmowania leku Ogsiveo, ponieważ może to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenia działań niepożądanych.

Ciąża

Nie stosować leku Ogsiveo w czasie ciąży. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, lekarz sprawdzi, czy nie jest ona w ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ogsiveo. Testy ciążowe będą również wykonywane w trakcie leczenia w przypadku zatrzymania miesiączki lub nietypowego krwawienia miesiączkowego. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy przerwać podawanie leku Ogsiveo. Lek Ogsiveo może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, jeśli jest przyjmowany podczas ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym lub partnerka pacjenta jest w wieku rozrodczym, należy stosować co najmniej jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (taką jak wkładka domaciczna) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową (taką jak prezerwatywy z środkiem plemnikobójczym) podczas leczenia lekiem Ogsiveo i w 1. tygodniu po przyjęciu ostatniej dawki. Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym na temat metod antykoncepcji, które mogą być odpowiednie dla pacjenta.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Ogsiveo przenika do mleka ludzkiego. Nie należy karmić piersią podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Na podstawie wyników badań na zwierzętach Ogsiveo może zaburzać płodność samic i samców. Nie ma danych dotyczących płodności u ludzi.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny oddawać komórek jajowych (oocytów) w trakcie leczenia i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Ogsiveo.

Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia podczas leczenia produktem Ogsiveo i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki.

Prowadzenie pojazdów i i obsługiwanie maszyn

Lek Ogsiveo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak ze względu na możliwość wystąpienia zmęczenia i zawrotów głowy u pacjentów przyjmujących nirogacestat, należy zachować ostrożność w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych.

Lek Ogsiveo zawiera laktozę

Lek Ogsiveo zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Ogsiveo zawiera sól

Każda tabletką powlekana zawiera mniej niż 23 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej). Oznacza to, że lek Ogsiveo uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Ogsiveo zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110)

Ogsiveo zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Ogsiveo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka

Zalecana dawka to 150 mg przyjmowana dwa razy na dobę, jedna dawka rano i jedna dawka wieczorem.

Przyjmowanie leku Ogsiveo

- Tabletkę należy połknąć w całości.
- Nie należy łamać, kruszyć ani żuć tabletki. Tabletkę można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.
- Podczas przyjmowania leku Ogsiveo nie należy spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego.
- Jeśli lekarz zalecił przyjmowanie leków zobojętniających kwas solny w żołądku, lek Ogsiveo należy przyjmować 2 godziny przed lub 2 godziny po przyjęciu leku zobojętniającego kwas solny w żołądku (patrz punkt 2 „Lek Ogsiveo a inne leki”).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ogsiveo

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. U pacjenta może wystąpić biegunka, nudności, wymioty i krwawienie z nosa.

Pominięcie zastosowania leku Ogsiveo

Należy pominąć pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

- **Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka biegunka lub biegunka trwająca dłużej niż dwa dni, niereagująca na leczenie, należy przerwać przyjmowanie leku i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.** Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób).
- **Jeśli wystąpi wysypka, małe bolesne guzki w pachwinach, pod pachami, na pośladkach lub pod piersiami, lub pryszcze u nasady włosów, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence.** Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób).

Inne działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy skontaktować się z lekarzem:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności
- owrzodzenie lub ból w jamie ustnej (zapalenie jamy ustnej)
- suchość w jamie ustnej
- sucha skóra
- swędzenie
- wypadanie włosów (łysienie)
- zapalenie mieszków włosowych
- małe stężenie fosforanów (hipofosfatemia) i potasu w badaniach krwi (hipokaliemia)
- ból głowy
- zawroty głowy
- zmiany stężenia białka (proteinuria) i cukru w moczu (glikozuria)
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (eozynofilia)
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT))
- problemy z jajnikami, takie jak uderzenia gorąca, nocne poty, suchość pochwy i zmiany cyklu miesięczkowego, w tym nieregularne miesiączki lub brak miesiączki (toksyczny wpływ na jajniki)
- kaszel
- zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa i gardła)
- trudności w oddychaniu (duszność)
- krwawienia z nosa
- zmęczenie
- objawy grypopodobne

Często (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):

- bolesna choroba skóry, która powoduje grudki i ropnie w miejscach występowania gruczołów potowych, takich jak pachwiny i pachy (zapalenie gruczołów potowych)
- rak skóry (rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy). Objawami może być mały biały lub cielisty guzek, łuszcząca się czerwona plama, otwarta rana lub brodawka, która może łatwo krwawić lub tworzyć strup.
- problemy z nerkami (zaburzenia kanalików nerkowych)
- łamliwość kości.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ogsiveo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po „Termin ważności (EXP)” lub „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ogsiveo

Substancją czynną leku jest nirogacestat (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg nirogacestatu (w postaci nirogacestatu dibromowodorku).

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jdnowodna, karboksymetyloskrobia sodowa i magnezu stearynian.

Otoczka tabletki: kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poli(winylowego) (E 1209), talk (E553b), tytanu dwutlenek (E171), glicerolu monokaprylokapronian typu 1/mono/diglicerydy (E471), alkohol poliwinylowy - częściowo hydrolizowany (E1203), żółcień FD&C nr 6/żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E110), żelaza tlenek żółty (E172).

Patrz punkt 2 "Ogsiveo zawiera laktozę, sól i żółcień pomarańczową".

Jak wygląda lek Ogsiveo i co zawiera opakowania

Ogsiveo 50 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane Ogsiveo 50 o średnicy 8 mm są okrągłe i pomarańczowe, z wytłoczonym napisem "50" po jednej stronie. Tabletki są dostarczane w butelce z HDPE z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci i uszczelnieniem indukcyjnym, zawierającej 120 lub 180 tabletek.

Ogsiveo 100 mg tabletki powlekane, Ogsiveo 150 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane Ogsiveo 100 o średnicy 10 mm są okrągłe i jasnopomarańczowe, z wytłoczonym napisem "100" po jednej stronie.

Tabletki powlekane Ogsiveo 150 o wymiarach 8,5 mm na 17,5 mm są owalne i żółtopomarańczowe, z wytłoczonym napisem "150" po jednej stronie.

Tabletki są dostarczane w pudełkach tekturowych zawierających 56 tabletek powlekanych w przezroczystych blistrach PVC/PVDC zawierających po 14 tabletek w jednym blisterze.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Patheon France S.A.S
40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu
Francja

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.