

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película
Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película
Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 57,8 mg de lactose mono-hidratada.
Cada comprimido revestido por película contém amarelo sunset FCF (E110).

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 115,7 mg de lactose mono-hidratada.
Cada comprimido revestido por película contém amarelo sunset FCF (E110).

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 173,5 mg de lactose mono-hidratada.
Cada comprimido revestido por película contém amarelo sunset FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, biconvexos, de cor laranja, com 8 mm de diâmetro, gravados com “50” num dos lados.

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, de cor laranja-clara, com 10 mm de diâmetro, gravados com “100” num dos lados.

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, ovais, de cor amarelo-alaranjada, com 8,5 mm de largura e 17,5 mm de comprimento, gravados com “150” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ogsiveo em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos com tumores desmóides em progressão que requerem tratamento sistémico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ogsiveo deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência na utilização de tratamentos anticancerígenos

Posologia

A dose recomendada é de 150 mg de Ogsiveo, duas vezes por dia, uma dose de manhã e uma dose à noite. Esta dose não deve ser excedida.

Duração do tratamento

Ogsiveo deve ser continuado até à ocorrência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Dose esquecida

Se uma dose de Ogsiveo for esquecida, os doentes não devem tomar uma dose adicional. Os doentes devem tomar a próxima dose prescrita como habitualmente.

Ajuste da dose em caso de reações adversas

As modificações de dose recomendadas para as reações adversas seleccionadas estão indicadas na Tabela 1

Para outras reações adversas graves, ou no caso de reações adversas potencialmente fatais, o tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução da reação para Grau ≤ 1 ou aos valores iniciais. O tratamento com Ogsiveo deve ser apenas retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia e somente após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício e probabilidade de recorrência da reação adversa. O tratamento com Ogsiveo deve ser descontinuado permanentemente no caso de recorrência de reações adversas graves ou potencialmente fatais após reintrodução da dose reduzida.

Devem ser feitas modificações de dose caso os doentes apresentem as seguintes reações adversas (Graus de acordo com Critérios da Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos):

Tabela 1: Modificações de dose recomendadas para as reações adversas em doentes tratados com Ogsiveo

Reação adversa	Ação recomendada
Diarreia	
Diarreia de Grau 3 persistente por ≥ 3 dias, apesar da terapêutica médica máxima	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
Reações cutâneas	
Foliculite de Grau 3	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
Erupção maculopapular de Grau 3	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
Hidrosadenite de Grau 3	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
Anomalias eletrolíticas	
Hipofosfatemia de Grau 3 persistente por ≥ 7 dias, apesar da terapêutica de substituição máxima	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
Hipocaliemia de Grau 3 apesar da terapêutica de substituição máxima	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
Anomalias hepáticas	
Alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) ≥ 3 a 5 vezes o LSN	O tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido até que a ALT, AST, ou ambas normalizem para < 3 vezes o LSN ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia.
ALT ou AST > 5 vezes o LSN	Ogsiveo deve ser descontinuado permanentemente
Outras reações	
Anafilaxia ou outra reação de hipersensibilidade grave	Ogsiveo deve ser descontinuado permanentemente

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Os dados clínicos em doentes com 65 anos ou mais são limitados.

Compromisso renal

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A administração não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado.

A administração não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ogsiveo em crianças dos 2 aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Ogsiveo não deve ser usado em crianças desde o nascimento até aos 2 anos de idade devido a potenciais preocupações de segurança relacionadas com o crescimento estrutural e funcional. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não poder ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Ogsiveo destina-se a administração por via oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Os comprimidos não devem ser partidos, mastigados ou esmagados porque não existem atualmente dados disponíveis que apoiem outros métodos de administração.

Os doentes devem evitar o consumo de toranja e sumo de toranja durante o tratamento com Ogsiveo (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Mulheres com potencial para engravidar que não estão a utilizar um método contraceptivo altamente eficaz (ver secções 4.4 e 4.6)
- Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Diarreia

Foi notificada diarreia em doentes que receberam nirogacestate (ver secção 4.8). Os doentes que apresentem diarreia durante o tratamento com nirogacestate devem ser monitorizados e tratados com medicamentos antidiarreicos. No caso de diarreia de Grau 3 que persiste por ≥ 3 dias apesar da terapêutica médica máxima, o tratamento com nirogacestate deve ser interrompido até que a diarreia se resolva para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia (ver secção 4.2).

Afeções da pele e do tecido subcutâneo

Foram notificadas reações dermatológicas, incluindo erupção cutânea maculopapular, foliculite, e hidrosadenite em doentes que receberam nirogacestate (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados em relação a reações dermatológicas ao longo de todo o tratamento e estas devem ser tratadas conforme clinicamente indicado. No caso de reações dermatológicas de Grau 3, o tratamento com nirogacestate deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia (ver secção 4.2).

Toxicidade ovária

Foi notificada toxicidade ovária em mulheres com potencial para engravidar que receberam nirogacestate (ver secção 4.8). A toxicidade ovária, identificada com base nos níveis anómalos de hormonas reprodutivas ou em sintomas da perimenopausa, foi notificada em 75% das mulheres com potencial para engravidar que receberam nirogacestate no estudo DeFi. Tem sido notificada a

resolução da toxicidade ovárica durante o tratamento em 79% das mulheres com potencial para engravidar. Estão disponíveis informações de acompanhamento para todas as 27 doentes, com a exceção de duas; após a interrupção do tratamento, foi notificada a resolução da toxicidade ovárica em todas as mulheres com potencial para engravidar para as quais existem dados disponíveis (ver secção 4.8). Os efeitos do nirogacestate na fertilidade humana são desconhecidos. Com base nos resultados de estudos em animais, a fertilidade feminina pode ser afetada. Mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre o risco de toxicidade ovárica antes de iniciarem o tratamento com nirogacestate. As doentes devem ser monitorizadas quanto a alterações na regularidade do ciclo menstrual ou ao desenvolvimento de sintomas de deficiência de estrogénio, incluindo, afrontamentos, suores noturnos, e secura vaginal.

Anomalias eletrolíticas

Foram notificadas anomalias eletrolíticas, incluindo hipofosfatemia e hipocaliemia, em doentes que receberam nirogacestate (ver secção 4.8). Os níveis de fosfato e potássio devem ser monitorizados regularmente e suplementados conforme necessário. No caso de hipofosfatemia de Grau 3 persistente por ≥ 7 dias, apesar da terapêutica de substituição máxima, o tratamento com nirogacestate deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia. (ver secção 4.2). No caso de hipocaliemia de Grau 3 com qualquer duração, apesar da terapêutica de substituição máxima, o tratamento com nirogacestate deve ser interrompido até resolução para Grau ≤ 1 ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia (ver secção 4.2).

Anomalias hepáticas

Foram notificadas elevações da ALT ou AST em doentes que receberam nirogacestate (ver secção 4.8). Os testes da função hepática devem ser monitorizados regularmente. No caso de ALT ou AST ≥ 3 a 5 vezes o LSN, o tratamento com nirogacestate deve ser interrompido até que a ALT, a AST, ou ambas normalizem para < 3 vezes o LSN ou para os valores iniciais, sendo o tratamento retomado com a dose de 100 mg duas vezes por dia. No caso de ALT ou AST > 5 vezes o LSN, o tratamento com nirogacestate deve ser descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Cancro da pele não-melanoma

Foram notificados cancros da pele não-melanoma (basiloma e carcinoma pavimentocelular) em doentes que receberam nirogacestate (ver secção 4.8). Devem ser realizados exames cutâneos antes do início do tratamento com nirogacestate e, por rotina durante o tratamento com nirogacestate. Os casos devem ser geridos de acordo com as práticas clínicas e os doentes podem continuar o tratamento com nirogacestate sem ajuste de dose.

Toxicidade embriofetal – Contraceção em homens e mulheres

O nirogacestate pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secções 4.6 e 5.3). As doentes devem ser informadas do potencial risco para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem apresentar um teste de gravidez negativo antes de iniciarem o tratamento com nirogacestate. Deve ser considerada a realização de testes de gravidez durante o tratamento com nirogacestate em mulheres com potencial para engravidar que apresentem amenorreia. As mulheres com potencial para engravidar que receberam nirogacestate têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com nirogacestate e durante 1 semana após a última dose de nirogacestate (ver secção 4.6). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a informar imediatamente o médico no caso de uma gravidez ou suspeita de gravidez, e devem parar de tomar nirogacestate caso engravidem.

Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com nirogacestate e durante 1 semana após a última dose de nirogacestate (ver secção 4.6).

Excipientes

Este medicamento contém lactose (ver secções 2 e 6.1). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém amarelo sunset FCF (E110) (ver secções 2 e 6.1), que pode causar reações alérgicas.

Cada comprimido revestido por película contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio, ou seja, é praticamente "isento de sódio" (ver secção 6.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Nirogacestate é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e é um substrato da glicoproteína-P (gp-P).

Agentes que podem aumentar as concentrações séricas de nirogacestate

Efeito dos inibidores moderados e fortes do CYP3A4

Num estudo clínico, a coadministração de itraconazol (um inibidor forte do CYP3A4 e inibidor de gp-P) aumentou a $C_{\text{máx}}$ de nirogacestate em 2,5 vezes e a AUC em 8,2 vezes. É de esperar que a coadministração de inibidores moderados do CYP3A4 resulte em aumentos clinicamente relevantes na exposição.

Deve ser, portanto, evitada a utilização concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., claritromicina, cetoconazol oral, itraconazol) e inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., eritromicina e fluconazol).

Devem ser considerados medicamentos concomitantes alternativos sem inibição ou inibição mínima do CYP3A4. Se não estiverem disponíveis alternativas terapêuticas, o Ogsiveo deve ser imediatamente interrompido durante o período de tempo em que for administrado um inibidor forte ou moderado do CYP3A4.

Os doentes devem evitar consumir toranja ou sumo de toranja durante o tratamento com Ogsiveo, uma vez que esta inclui inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.2).

Agentes que podem diminuir as concentrações séricas de nirogacestate

Efeito dos indutores fortes e moderados do CYP3A4

Os efeitos dos indutores do CYP3A4 na exposição ao nirogacestate não foram avaliados em estudos clínicos. É de esperar que os indutores moderados ou fortes resultem em diminuições clinicamente relevantes na exposição ao nirogacestate, o que pode levar a uma redução da eficácia. Deve ser, portanto, evitado o tratamento concomitante com indutores fortes do CYP3A4 (p. ex., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, fenobarbital e erva de S. João) e indutores moderados do CYP3A4 (p. ex., efavirenz e etravirina). Em doentes para os quais estão indicados indutores do CYP3A4, devem ser selecionados agentes alternativos com menor potencial de inibição enzimática.

Efeito dos agentes redutores de acidez

O nirogacestate tem uma solubilidade dependente do pH, com uma solubilidade substancialmente diminuída a um pH superior 6,0. Os efeitos dos agentes redutores de acidez (i.e., antagonistas do recetor H2, inibidores da bomba de prótons e antiácidos) na exposição ao nirogacestate não foram avaliados em estudos, no entanto, a coadministração destes medicamentos pode reduzir a biodisponibilidade do nirogacestate. Não é recomendado o uso concomitante do Ogsiveo com inibidores da bomba de prótons e bloqueadores H2. No entanto, se o uso concomitante de agentes redutores de acidez não puder ser evitado, o Ogsiveo pode ser administrado de forma desfasada relativamente aos antiácidos, tomando o Ogsiveo 2 horas antes ou 2 horas depois da toma do antiácido.

Efeitos do nirogacestate na farmacocinética de outros medicamentos

Substratos do CYP

Um estudo de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis que investigou os efeitos de doses múltiplas do nirogacestate numa dose de 95 mg uma vez por dia na exposição ao midazolam, um substrato sensível do CYP3A4, resultou num aumento de 1,3 vezes na $C_{\text{máx}}$ de midazolam e um aumento de 1,6 vezes na AUC do midazolam. O efeito da dose clínica do nirogacestate (150 mg duas vezes por dia) na exposição do midazolam não foi estudada e poderá ser diferente. O Ogsiveo não deve ser usado com a administração concomitante de substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos (p. ex., ciclosporina, tacrolimus, digoxina, varfarina, carbamazepina).

Uma vez que não foi realizado qualquer estudo que investigasse o efeito do nirogacestate na exposição sistémica na exposição a contraceptivos esteróides, desconhece-se se o nirogacestate reduz a eficácia de contraceptivos hormonais de ação sistémica. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes (ver secção 4.6).

Estudos *in vitro* demonstraram que o nirogacestate pode induzir o CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2B6 e, por isso, existe um risco de o nirogacestate pode causar uma diminuição da exposição dos substratos destas enzimas. Quando substratos do CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e CYP2B6 são administrados com Ogsiveo, deve ser realizada uma avaliação da redução de eficácia do substrato e pode ser necessário um ajuste da dose do substrato para manter as concentrações plasmáticas ideais.

Sistema de transporte de fármacos

Um estudo de interação fármaco-fármaco com dose única demonstrou que o nirogacestate não afetou a exposição do dabigatran, um substrato da gp-P, o que indica que a ausência de inibição clinicamente significativa da gp-P pelo nirogacestate.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar ou homens com parceiras do sexo feminino e com potencial para engravidar devem ser aconselhados a evitar uma gravidez enquanto estiverem a tomar Ogsiveo (ver secção 4.4).

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose de Ogsiveo (ver secção 4.4). Desconhece-se se o nirogacestate reduz a eficácia de contraceptivos hormonais de ação sistémica. As doentes devem ser aconselhadas a utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (como um dispositivo intrauterino) ou dois métodos contraceptivos complementares, incluindo um método de barreira, durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose de Ogsiveo. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a informar imediatamente o médico no caso de uma gravidez ou suspeita de gravidez, e devem parar de tomar Ogsiveo caso engravidem.

As mulheres com potencial para engravidar não devem doar os óvulos (ovócitos) durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose de Ogsiveo.

Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar, devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose (ver secção 4.4). Os doentes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose de Ogsiveo.

Gravidez

Com base em resultados de estudos em animais e no seu mecanismo de ação, o Ogsiveo pode causar danos fetais quando administrado numa mulher grávida. Ogsiveo está contraindicado em mulheres grávidas (ver secções 4.3 e 5.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de apresentar um teste de gravidez negativo antes de iniciarem o tratamento com Ogsiveo. Deve ser considerada a realização de testes de gravidez durante o tratamento com Ogsiveo em mulheres com potencial para engravidar que apresentem amenorreia. As doentes devem ser informadas do potencial risco para o feto. Se uma doente engravidar enquanto estiver a tomar Ogsiveo, o tratamento deve ser descontinuado. Foi notificado no estudo DeFi um aborto espontâneo por uma mulher que engravidou enquanto estava a receber nirogacestat.

Amamentação

Não existem dados relativos à presença de nirogacestate ou dos seus metabolitos no leite humano ou animal nem sobre os efeitos em crianças amamentadas ou sobre os efeitos na produção de leite. Devido ao potencial para reações adversas graves em crianças amamentadas, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose de Ogsiveo (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em humanos. O efeito de Ogsiveo na fertilidade em humanos é desconhecido. Com base nos resultados de estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina pode ser afetada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ogsiveo não tem influência ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Uma vez que os doentes a tomar nirogacestate podem sentir fadiga ou tonturas (ver secção 4.8), os doentes que apresentem estas reações adversas devem ter atenção ao conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são: diarreia (85%), erupção cutânea (65%), toxicidade ovárica em mulheres com potencial para engravidar (60%), náuseas (59%), fadiga (50%), hipofosfatemia (50%), cefaleias (40%), e estomatite (40%).

As reações adversas graves notificadas com maior frequência foi toxicidade ovárica (menopausa prematura, 3%). As reações adversas graves mais comuns foram, diarreia (16%) e hipofosfatemia (13%).

A descontinuação permanente de nirogacestate devido a um acontecimento adverso ocorreu em 19% dos doentes. As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação foram diarreia (5%), toxicidade ovárica (5%), e aumento da ALT (3%).

A frequência de interrupção da dose de nirogacestate devido a reações adversas foi de 59%. As reações adversas mais comuns que levaram à interrupção da dose foram diarreia (11%), erupção cutânea maculopapular (10%), hipofosfatemia (6%) e náusea (5%).

A frequência de redução da dose de nirogacestate devido a reações adversas foi de 44%. As reações adversas mais comuns que levaram à redução da dose foram diarreia (9%), erupção cutânea maculopapular (6%), estomatite (3%), e hipocaliemia (3%).

Lista tabelada das reações adversas

Salvo indicação em contrário, as frequências de reações adversas baseiam-se nas frequências dos acontecimentos adversos devidos a todas as causas identificadas em 88 doentes expostos a 150 mg duas vezes por dia de nirogacestate e a mediana da duração foi de 21,5 meses em estudos clínicos.

As reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados de pós-comercialização disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2: Reações adversas notificadas

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Qualquer grau	Grau 3-4
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes	Frequentes
	Estomatite ^a	Muito frequentes	Frequentes
	Boca seca	Muito frequentes	--
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^b	Muito frequentes	Frequentes
	Alopecia	Muito frequentes	--
	Foliculite	Muito frequentes	Frequentes
	Hidrosadenite	Frequentes	Frequentes
	Pele seca	Muito frequentes	--
	Prurido	Muito frequentes	--
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Basiloma	Frequentes	--
	Carcinoma pavimentocelular ^c	Frequentes	--
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipofosfatemia	Muito frequentes	Muito frequentes
	Hipocaliemia	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes	--
	Tonturas	Muito frequentes	--
Exames complementares de diagnóstico	Proteinúria	Muito frequentes	--
	Glicosúria	Muito frequentes	--
Doenças do sangue e do sistema linfático	Eosinofilia	Muito frequentes	--
Doenças renais e urinárias	Anomalia renal tubular	Frequentes	--
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Fratura óssea ^d	Frequentes	--
Afeções hepatobiliares	ALT aumentada	Muito frequentes	Frequentes
	AST aumentada	Muito frequentes	Frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Toxicidade ovárica ^e	Muito frequentes	--

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Qualquer grau	Grau 3-4
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Muito frequentes	--
	Infecção das vias respiratórias superiores ^f	Muito frequentes	--
	Dispneia	Muito frequentes	--
	Epistaxe	Muito frequentes	--
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Muito frequentes	Frequentes
	Estado gripal	Muito frequentes	--

^a Estomatite inclui estomatite, ulceração da boca, dor na boca, e dor orofaríngea.

^b Erupção cutânea inclui erupção cutânea maculopapular, dermatite acneiforme, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, e erupção papulosa.

^c Carcinoma pavimentocelular inclui carcinoma pavimentocelular cutâneo e carcinoma pavimentocelular.

^d Fratura óssea inclui fratura, fratura do pé, fratura da mão, fratura do rádio, fratura da anca e fratura de costela.

^e Toxicidade ovárica inclui insuficiência ovárica, menopausa prematura, amenorreia, oligomenorreia, menstruação irregular, dismenorreia, fluxo menstrual abundante, secunda vulvovaginal, afrontamento, diminuição da hormona anti-Mülleriana (HAM) e hormona foliculostimulante aumentada (FSH).

^f Infecção das vias respiratórias superiores (IVRS) inclui IVRS, IVRS viral, sinusite aguda, e sinusite.

-- Significa que não foram notificados quaisquer casos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados descritos abaixo refletem os resultados do estudo DeFi, estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação em doentes com tumores desmoides tratados com 150 mg de nirogacestate duas vezes por dia (N=69) ou placebo (N=72) duas vezes por dia.

Diarreia

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foi notificada diarreia em 84% dos doentes que receberam nirogacestate comparativamente a 35% dos doentes que receberam placebo. Ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 16% e 1% dos doentes, respetivamente (ver secção 4.4). Diarreia de Grau ≤ 2 foi resolvida em 74% dos doentes que continuaram com o tratamento com nirogacestate. A mediana do tempo até ao primeiro acontecimento de diarreia em doentes que receberam nirogacestate foi de 9 dias (intervalo de 2 a 234 dias). A diarreia levou a uma redução de dose em 10% dos doentes e à descontinuação de tratamento em 7% dos doentes que receberam nirogacestate.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneo

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foram notificadas reações dermatológicas com maior frequência em doentes que receberam nirogacestate do que nos doentes que receberam placebo; estas reações incluem erupção cutânea maculopapular (32% vs 6%), hidrosadenite (9% vs 0), e foliculite (13% vs 0) (ver secção 4.4). A mediana do tempo até ao aparecimento das erupções cutâneas foi de 22 dias (intervalo de 2 a 603 dias). Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneo levou a uma redução da dose em 9% dos doentes que receberam nirogacestate, incluindo erupção cutânea maculopapular em 4% e hidrosadenite em 3%. Erupção cutânea maculopapular levou à descontinuação do tratamento em 1%.

Toxicidade ovárica

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foi notificada toxicidade ovárica (definida como insuficiência ovárica, menopausa prematura, amenorreia, oligomenorreia e menopausa) em 75% das mulheres com potencial para engravidar que receberam nirogacestate, comparativamente com nenhuma doente que recebeu placebo. Ocorreram três reações adversas graves de toxicidade ovárica, todas de menopausa prematura, representando 11% de todas as participantes que notificaram

toxicidade ovárica. A mediana do tempo até o início de aparecimento da toxicidade ovárica foi de 8,9 semanas (intervalo de 1 dia a 54 semanas), e a mediana da duração total foi de 18,9 semanas (intervalo de 11 dias a 215 semanas). Foi notificado que a toxicidade ovárica se resolveu durante o tratamento em 79% das mulheres com potencial para engravidar. Estão disponíveis informações de acompanhamento para todas as 27 doentes, com a exceção de duas; após a interrupção do tratamento, foi notificada a resolução da toxicidade ovárica para todas as mulheres com potencial para engravidar para as quais existem dados disponíveis. A mediana do tempo até à resolução após descontinuação de nirogacestate foi de 10,9 semanas (intervalo de 4 a 18 semanas). Os efeitos do nirogacestate na fertilidade humana é desconhecido (ver secção 4.4). Foi identificada uma relação exposição-reposta entre o nirogacestate e os níveis séricos da hormona foliculostimulante (FSH), com a FSH a aumentar linearmente com o aumento das concentrações séricas de nirogacestate.

Anomalias eletrolíticas

Foram notificadas anomalias eletrolíticas em doentes que receberam nirogacestate, na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, incluindo hipofosfatemia (43%) e hipocaliemia (12%), comparativamente com 7% e 1%, respetivamente, em doentes que receberam placebo. A mediana do tempo até o início do aparecimento de hipofosfatemia e hipocaliemia foi de 15 dias (intervalo de 1 a 833 dias) e 15 dias (intervalo de 1 a 57 dias), respetivamente. Ocorreram acontecimentos de hipofosfatemia e hipocaliemia de Grau 3 em 3% dos doentes que receberam nirogacestate comparativamente com nenhum doente que recebeu placebo (ver secção 4.4). A hipofosfatemia e hipocaliemia levou à redução da dose em 4% e 1%, respetivamente, dos doentes que receberam nirogacestate. A hipofosfatemia levou a uma descontinuação da dose em 1% dos doentes que receberam nirogacestate.

Anomalias hepáticas

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foram notificadas elevações da ALT e AST em 19% e 17%, respetivamente, dos doentes que receberam nirogacestate comparativamente com 8% e 11%, respetivamente, em doentes que receberam placebo. A mediana do tempo até o início do aparecimento de elevações de ALT e AST foi de 22 dias (intervalo de ALT de 8 a 924 dias; intervalo de AST 1 a 1023 dias). Ocorreram elevações de ALT e AST de Grau 3 (> 5 vezes o LSN) em 3% dos doentes tratados com nirogacestate comparativamente com 1% o braço do placebo (ver secção 4.4). As elevações de ALT e AST levaram cada uma à redução da dose em 1% dos doentes que receberam nirogacestate. As elevações de ALT e AST levaram à descontinuação da dose em 4% e 3%, respetivamente, dos doentes que receberam nirogacestat.

Cancros da pele não-melanoma

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foram notificados cancros da pele não-melanoma com uma maior incidência em doentes que receberam nirogacestate do que nos que receberam placebo, incluindo carcinoma pavimentocelular (3% vs 0) e basiloma (1% vs 0), tendo um doente notificado ambos os tipos de cancro da pele não-melanoma (ver secção 4.4). Foram notificados dois casos adicionais de cancro da pele não-melanoma fora da fase de dupla ocultação do estudo DeFi.

Efeito no túbulo renal proximal

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foi observado glicosúria e proteinúria em 52% e 46%, respetivamente, dos doentes que receberam nirogacestate, comparativamente com 1% e 39%, respetivamente, em doentes que receberam placebo. A mediana do tempo até ao início do aparecimento de glicosúria e proteinúria foi de 85 dias (intervalo de 55 a 600 dias) e 72 dias (intervalo de 38 a 937 dias), respetivamente. Um doente no estudo DeFi reportou anomalia renal tubular com aumento da excreção urinária de ácido úrico, glicose e fosfato mas sem excreção excessiva de proteínas de baixo peso molecular (beta2-microglobulina) ou qualquer alteração na função renal. O evento foi gerido com uma redução da dose.

Fratura óssea

Na fase de dupla ocultação do estudo DeFi, foram notificadas fraturas ósseas em 6% dos doentes que receberam nirogacestate comparativamente com nenhum doente que recebeu placebo. Todas as notificações de fratura óssea foram não graves e de Grau 1 ou 2. A mediana do tempo até ao início do aparecimento de fratura óssea em doentes que receberam nirogacestate foi de 125 dias (intervalo de 1 a 739 dias). Os acontecimentos de fratura óssea não levaram à redução da dose ou à descontinuação do tratamento em nenhum dos doentes que recebeu nirogacestate.

População pediátrica.

A anomalia epifisal, que se manifesta como um alargamento da placa de crescimento epifisária foi notificada em 4 dos 26 (15%) doentes pediátricos com placas de crescimento epifisárias abertas tratados com nirogacestate no estudo DeFi. Os acontecimentos incluíram epifisiólise, fratura da anca, anomalia epifiseal, e osteonecrose. Todos os 4 doentes pediátricos tinham entre 11 e 12 anos de idade. Para informações sobre o uso pediátrico, ver secção 4.2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Espera-se que os sintomas da sobredosagem de Ogsiveo sejam uma extensão das suas ações farmacológicas e podem incluir diarreia, náuseas, vômito, hipofosfatemia, aumento das transaminases, e epistaxe.

Tratamento da sobredosagem

Devido ao elevado nível de ligação às proteínas, não é esperado que Ogsiveo seja dialisável em doentes com níveis normais de proteínas séricas. Em caso de sobredosagem, o tratamento com Ogsiveo deve ser interrompido e devem ser iniciadas medidas gerais de apoio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos; código ATC: L01XX81

Mecanismo de ação

O nirogacestate é um inibidor reversível e não competitivo da gama-secretase, que bloqueia a ativação proteolítica do recetor Notch.

Electrofisiologia cardíaca

Os efeitos da concentração de nirogacestate no prolongamento do intervalo QTc foram previstos usando uma análise baseada em modelos. Os intervalos de confiança de 90% para a alteração média prevista no QTcF foram inferiores a 10 mseg na C_{máx} esperada em doses supraterapêuticas. Portanto,

nenhum prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTcF está associado à dosagem terapêutica de Ogsiveo

Eficácia e segurança clínicas

O estudo DeFi foi um estudo de fase 3, internacional, multicêntrico, randomizado (1:1), em dupla ocultação e controlado por placebo em doentes adultos com tumores desmóides em progressão. Eram elegíveis os doentes com tumores desmóides confirmados histologicamente que tinham progredido $\geq 20\%$, conforme medido por RECIST v1.1, no prazo de 12 meses após o rastreio e em que a continuação da doença progressiva não resultava num risco significativo imediato para o doente. A aleatorização foi estratificada por localização(ões) do tumor alvo (intra-abdominal ou extra-abdominal). Os doentes com múltiplos tumores-alvo localizados tanto na localização intra como extra-abdominal foram classificados como intra-abdominal. Os doentes receberam 150 mg de nirogacestate ou placebo, por via oral, duas vezes por dia, em ciclos de 28 dias, até à progressão da doença, morte ou toxicidade inaceitável. A medida de eficácia primária foi a sobrevivência livre de progressão (SLP). A progressão foi determinada radiograficamente utilizando RECIST v1.1 por uma revisão central de independente e cega de imagens, ou conforme avaliado clinicamente pelo investigador e qualificado através de uma revisão central independente e cega, ou por morte devido a qualquer causa. As medidas adicionais de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (TRO), a alteração da linha basal na dor no Ciclo 10, a alteração da linha basal na gravidade dos sintomas específicos do tumor desmoide no Ciclo 10, a alteração da linha basal no funcionamento social e no funcionamento físico no Ciclo 10, e a alteração da linha basal na qualidade de vida global no Ciclo 10. A dor foi medida pela média de 7 dias do item #3 (ou seja, pior dor) do Inventário Resumido da Dor (BPI) - Formulário Abreviado. A gravidade dos sintomas específicos do tumor desmoide e o funcionamento físico foram medidos utilizando a escala GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Foi aleatorizado um total de 142 doentes: 70 para nirogacestate e 72 para placebo. No geral, a mediana de idade foi de 34 anos (intervalo: 18 a 76); 4% tinham 65 anos ou mais; 65% eram do sexo feminino; a raça era 83% branca, 6% negra, 3% asiática e 8% outra; 73% tinham um estado funcional ECOG PS de 0, 27% tinham um ECOG PS de 1 e < 1% tinham um ECOG PS de 2. Vinte e três por cento dos doentes tinham doença intra-abdominal ou doença intra e extra-abdominal e 77% tinham apenas doença extra-abdominal. Quarenta e um por cento dos doentes tinham doença multifocal e 59% tinham doença focal única. Dos 105 doentes com estado da mutação tumoral somática conhecida, 81% tinham uma mutação *CTNNB1* e 21% tinham uma mutação *APC*. Dezassete por cento dos doentes tinham história familiar de polipose adenomatosa familiar (PAF). Vinte e três por cento dos doentes não tinham recebido qualquer terapêutica prévia e 44% tinham recebido ≥ 3 linhas de terapêutica prévia. A terapêutica prévia incluía terapêutica sistémica (61%), cirurgia (53%) e radioterapia (23%). Trinta e seis por cento dos doentes foram previamente tratados com quimioterapia e 33% foram previamente tratados com um inibidor da tirosina quinase. Cinquenta por cento tinham uma pontuação do item 3 (pior dor) do BPI-FA ≥ 2 na linha basal.

Os resultados de eficácia da população ITT, que incluiu todos os doentes aleatorizados, são apresentados abaixo. As melhorias na SLP e na TRO foram a favor do nirogacestate, independentemente das características basais, incluindo a localização do tumor e o tipo de terapias anteriores.

Tabela 3: Resultados de eficácia em doentes com tumores desmóides em progressão RECIST 1.1

	Nirogacestate N = 70	Placebo N = 72
Sobrevivência livre de progressão		
Número (%) de doentes com evento	12 (17)	37 (51)
Progressão radiográfica ^a	11 (16)	30 (42)
Progressão clínica ^a	1 (1)	6 (8)
Morte	0	1 (1)

	Nirogacestate N = 70	Placebo N = 72
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	NA (NA, NA)	15,1 (8,4, NA)
Taxa de risco (IC 95%)	0,29 (0,15, 0,55)	
Valor-p ^c	< 0,001	
Taxa de resposta objetiva ^a		
TRO, n (%)	29 (41)	6 (8)
CI 95% CI ^d	(29,8, 53,8)	(3,1, 17,3)
RC	5 (7)	0
RP	24 (34)	6 (8)
Valor-p ^e	< 0,001	

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; RC: resposta completa; TRO: taxa de resposta objetiva; RP: resposta parcial; NA: Não alcançado

^a Avaliado por revisão central independente e cega.

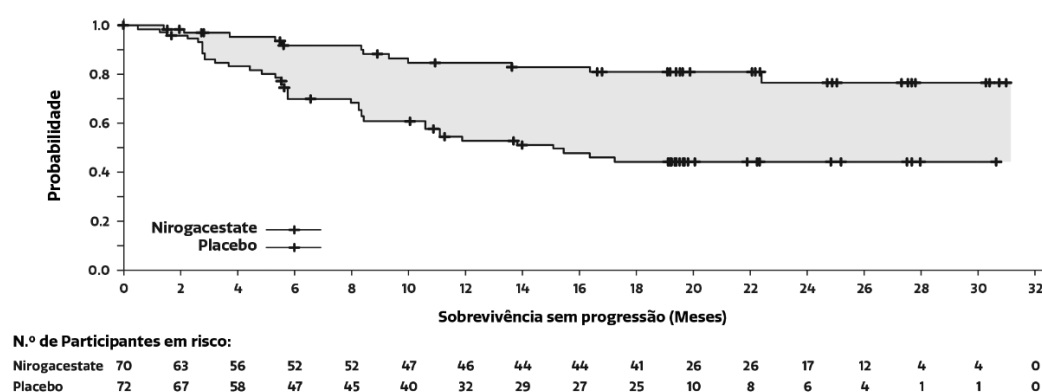
^b Obtido utilizando a metodologia Kaplan-Meier.

^c O valor-p foi obtido por um teste log-rank estratificado unilateral.

^d Obtido utilizando o método exato baseado na distribuição binomial.

^e O valor p foi obtido por um teste Cochran-Mantel-Haenszel bilateral.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier da SLP



Nota: A mediana e os intervalos de confiança de 95% foram estimados a partir do método de Kaplan-Meier. Devido ao baixo número de acontecimentos no braço do nirogacstate, a estimativa de Kaplan-Meier da mediana do tempo até à progressão não foi possível de estimar.

Resultados notificados pelo doente

Os resultados da SLP foram suportados pela mudança na linha basal da pior dor notificada pelo doente, favorecendo o braço do nirogacstate no Ciclo 10 (-1,6 vs -0,2; diferença média dos MQ: -1,3; intervalo de confiança de 95%: -2,1 a -0,6; $p < 0.001$).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ogsiveo num ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de sarcoma dos tecidos moles. Para mais informações sobre o uso pediátrico, ver secção 4.2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações máximas de nirogacestate foram alcançadas aproximadamente 1,5 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de nirogacestate após a administração oral é de aproximadamente 19,2% (Intervalo: 16,2%-24,3%).

Distribuição

Estima-se que razão sangue para plasma de nirogacestate seja aproximadamente 0,5 em humanos. A ligação às proteínas séricas é de aproximadamente 99,6% *in vitro*. O nirogacestate liga-se fortemente à albumina sérica humana e à α -1 glicoproteína ácida, mas com maior afinidade para a α -1 glicoproteína ácida. Com base na análise de farmacocinética populacional, o volume de distribuição aparente de nirogacestate em doentes com tumores desmóides foi estimado em 1430 L.

Biotransformação

O nirogacestat é extensamente metabolizado, principalmente pelo CYP3A4. O conhecimento dos metabolitos principais ou ativos *in vivo* é incompleto devido a limitações na deteção de metabolitos não marcados radioativamente. Foram detetados numerosos metabolitos menores na circulação e nas fezes.

Eliminação

Após uma dose oral única de nirogacestate marcado radioativamente em indivíduos saudáveis, aproximadamente 65% da dose é recuperada nos 13 dias seguintes à administração; 38% é eliminada nas fezes, 17% é eliminada na urina, e 10% é da substância recuperado é encontrada no ar expirado. O nirogacestate inalterado na urina representa menos de 0,01% e nas fezes menos de 0,5% da dose administrada.

A análise de farmacocinética populacional em tumores desmóides estima uma meia-vida de eliminação terminal aparente de cerca de 23 horas. A depuração sistémica oral aparente é de aproximadamente 45 L/h.

Linearidade/não linearidade

A exposição a nirogacestate aumenta com a escalada de doses únicas e repetidas, com aumentos proporcionais no intervalo de dose de 50-150 mg.

As condições de estado estacionário são atingidas aproximadamente 7 dias após a administração repetida. A análise de farmacocinética populacional estima um rácio de acumulação de aproximadamente 1,5 em doentes com tumores desmóides.

Populações especiais

Efeitos do compromisso hepático

A farmacocinética do nirogacestate foi avaliada em doentes com compromisso hepático (CH) moderado com base na classificação de Child-Pugh. A exposição total (AUC) ao nirogacestate não foi afetada pelo compromisso hepático moderado, mas o pico de exposição ($C_{\text{máx}}$) foi reduzido em 28% com um maior volume de distribuição e uma meia-vida mais longa.

Efeitos do compromisso renal

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética do nirogacestate não foram avaliados num estudo clínico específico. Num modelo PopPK não foi observada qualquer relação clinicamente significativa entre os testes de função renal e a farmacocinética do nirogacestate. Havia dois indivíduos com compromissorenal ligeiro e moderado, respetivamente, entre os 335 indivíduos incluídos na análise PopPK. Nenhum indivíduo com compromisso renal grave foi incluído na análise PopPK.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães, a maioria das toxicidades foi associada à inibição da gama-secretase. Os efeitos incluíram atrofia dos ovários, alterações no ciclo estral diminuição da celularidade do tecido linfoide associado ao intestino e diminuição da celularidade dos gânglios linfáticos mesentéricos. No estudo com ratos, foi observado espessamento da placa de crescimento. Além disso, todos os níveis de dose avaliados no estudo com ratos mostraram nefropatia crónica progressiva, fosfolipidose pulmonar e necrose das glândulas salivares de uma forma dependente da dose. No estudo com cães, os efeitos relacionados com o tratamento estavam presentes nos intestinos, baço, vesícula biliar, fígado, rim, testículos e ovário. Os achados intestinais e hepáticos estavam associados a uma inflamação generalizada e a alterações patológicas clínicas associadas na maioria dos cães. Não foi identificado um NOAEL nos estudos de toxicidade oral de 3 meses em ratos ou cães. A dose mais baixa no estudo com ratos foi de 5 mg/kg/dia (dose humana equivalente a 50 mg/dia) no cão a dose mais baixa foi de 2 mg/kg/dia (dose humana equivalente a 70 mg/dia). As exposições sistémicas foram também inferiores às exposições sistémicas humanas (AUC) administradas com 150 mg BID de nirogacestate.

Carcinogenicidade

A sinalização Notch parece ter uma função oncogénica e supressora de tumores. O potencial carcinogénico do nirogacestate foi avaliado num estudo de 6 meses em ratos transgénicos RasH2. Com doses até 100 mg/kg/dia observou-se um aumento da incidência de hemangiossarcoma. A 100 mg/kg/dia, as exposições sistémicas (AUC) foram inferiores (0,2 vezes) às dos seres humanos que receberam 150 mg BID de nirogacestate. O potencial carcinogénico em ratos não foi avaliado.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

O nirogacestate reduziu os índices de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o que esteve correlacionado com a atrofia dos ovários, a redução do peso dos testículos, a diminuição da motilidade dos espermatozoides e os efeitos na morfologia dos espermatozoides. Além disso, verificou-se uma perda embrionária precoce em estudos de fertilidade. Num estudo preliminar de desenvolvimento embriofetal, o nirogacestate uma perda embrionária significativa e relacionada com a dose, reabsorções precoces e diminuição do peso fetal nos embriões sobreviventes. Estes efeitos ocorreram a 20 mg/kg/dia resultando em exposições sistémicas inferiores (aproximadamente 0,45 vezes) às exposições humanas após a administração de 150 mg BID de nirogacestate (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Glicolato de amido sódio
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietilenoglicol (E 1209)
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Monocaprilocaprato de glicerol tipo 1/mono e diglicéridos (E471)
Álcool polivinílico - parcialmente hidrolisado (E1203)
Amarelo FD&C #6/amarelo sunset FCF (E110)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película

Frasco em HDPE selado por indução e com uma tampa resistente à abertura por crianças contendo 120 ou 180 comprimidos.

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/PVDC transparente com de folha de alumínio contendo 14 comprimidos. Cada embalagem contém 56 comprimidos em 4 blisters.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

EU/1/25/1932/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de agosto de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamento;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de Ogsiveo (nirogacestate) em cada Estado Membro, o titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o conteúdo e formato do programa educativo, incluindo os meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional competente.

Õ programa educacional tem como objetivo minimizar a exposição intrauterina ao Ogsiveo (nirogacestate) e o subsequente risco potencial de toxicidade embriofetal.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde Ogsiveo (nirogacestate) seja comercializado, todos os profissionais de saúde que se preveja que possam prescrever ou doentes que se preveja que utilizem Ogsiveo (nirogacestate) tenham acesso/lhes seja fornecido os seguintes materiais educacionais:

- Material educacional para o médico
- Cartão do doente

Material educacional para o médico:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia para profissionais de saúde: o Guia para os profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos-chave:

O guia para profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos-chave

- O nirogacestate pode causar danos embriofetais, incluindo perda fetal quando administrado a uma mulher grávida.
- O nirogacestate está contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes.
- Antes do início do tratamento com nirogacestate tem de ser feito um teste de gravidez e este deve ser negativo.
- As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com nirogacestate e durante 1 semana após a última dose de nirogacestate.
- O nirogacestate pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais.
- As doentes devem ser aconselhadas a utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (como um dispositivo intrauterino) ou duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira.
- As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre o risco potencial de danos no embrião/feto e sobre a utilização de medidas contraceptivas adequadas antes do início do tratamento com nirogacestate.
- Deve ser considerada a realização de teste de gravidez durante o tratamento com nirogacestate para mulheres com potencial para engravidar que apresentem amenorreia.
- Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com nirogacestate e durante 1 semana após a última dose de nirogacestate.
- As doentes devem ser aconselhadas a informar imediatamente o seu médico se suspeitarem que estão grávidas.
- Os doentes devem receber o cartão do doente.

Cartão do doente:

O cartão do doente deve conter os seguintes elementos-chave:

- O nirogacestate pode causar danos embriofetais, incluindo perda fetal quando utilizado durante a gravidez.
- As doentes que sejam mulheres com potencial para engravidar e os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento com nirogacestate e durante 1 semana após a última dose.
- Se for uma mulher com potencial para engravidar ou um homem com uma parceira com potencial para engravidar, tem de utilizar pelo menos um método contraceptivo altamente eficaz (como um dispositivo intrauterino) ou duas formas complementares de contraceção, incluindo um método de barreira.

- Se suspeita que poderá estar grávida durante o tratamento com nirogacestate contacte imediatamente o seu oncologista. Se estiver grávida, não pode tomar nirogacestate.
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O requerente deve desenvolver medidas eficazes (i.e. uma formulação otimizada, um processo de fabrico e/ou uma estratégia de controlo) para garantir que a soma das impurezas ASYM-136911 e ASYM-136912 não excede o limite de IA de 1,5 µg/dia durante todo o prazo de validade e submeter as alterações apropriadas para implementar a(s) alteração(ões) e estreitar o limite para $\leq 1,5$ µg/dia nas especificações para libertação e nas especificações do fim do prazo de validade do produto acabado.	3º Trimestre 2027
Deverá ser submetido um Relatório de progresso.	3º Trimestre 2026

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película
nirogacestate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amarelo sunset FCF (E110). Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
120 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro. Não partir, mastigar ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1932/001 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/25/1932/002 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ogsiveo 50 mg comprimidos
nirogacestate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e E110. Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido
120 comprimidos
180 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Engolir inteiro.
Não partir, mastigar ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SpringWorks Therapeutics

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1932/001 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/25/1932/002 180 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película
nirogacestate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amarelo sunset FCF (E110). Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro. Não partir, mastigar ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1932/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película
nirogacestate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película
nirogacestate

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amarelo sunset FCF (E110). Consultar o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir inteiro. Não partir, mastigar ou esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1932/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película
nirogacestate

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película
Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película
Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película
nirogacestate

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ogsiveo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ogsiveo
3. Como tomar Ogsiveo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ogsiveo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ogsiveo e para que é utilizado

Ogsiveo é um medicamento que contém a substância ativa nirogacestate que inibe uma proteína chamada de gama-secretase. Os inibidores da gama-secretase tratam o cancro ao bloquear a atividade de determinadas proteínas que estão envolvidas no crescimento das células cancerígenas.

Ogsiveo é usado em adultos no tratamento de tumores desmóides em progressão (tumores dos tecidos moles que se formam no tecido fibroso (conjuntivo), normalmente nos braços, pernas ou abdómen, que não se espalham para outros locais) É usado em adultos que requerem tratamento com medicamentos administrados por via oral ou injetável (terapia sistémica).

2. O que precisa de saber antes de tomar Ogsiveo

Não tome Ogsiveo:

- Se tem alergia a nirogacestate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se está grávida (ver secção “Gravidez” abaixo).
- Se é uma mulher com possibilidade de engravidar e não estiver a utilizar contraceção altamente eficaz (método contraceutivo) (ver secção “Contraceção em homens e mulheres” abaixo).
- Se estiver a amamentar (ver secção “Amamentação” abaixo).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro se algumas das seguintes situações lhe ocorrer enquanto estiver a tomar Ogsiveo (ver também secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis).

- **Se tiver diarreia grave ou diarreia que dure mais de dois dias** e que não responde ao tratamento, pare de tomar o medicamento e procure imediatamente aconselhamento médico. O seu médico poderá suspender o tratamento com Ogsiveo até que os sintomas melhorem, receitar-lhe outros medicamentos, reduzir a dose ou recomendar que beba mais líquidos.
- **Se tiver uma erupção na pele**, informe o seu médico ou enfermeiro o mais rapidamente possível. O seu médico poderá receitar-lhe um medicamento para tratar estes sintomas, interromper o tratamento com Ogsiveo ou reduzir a dose.
- **Problemas nos ovários.** Poderá sentir sintomas tais como afrontamentos, suores noturnos, secura vaginal e alterações do ciclo menstrual, incluindo menstruações irregulares ou ausência de menstruação. Estes efeitos indesejáveis desapareceram na maioria das mulheres durante o tratamento e em todas as mulheres que pararam de tomar Ogsiveo.

Exames:

- O seu médico poderá pedir para fazer análises ao sangue para verificar os seus eletrólitos (sais) e função do fígado durante o tratamento.
- **Cancro da Pele.** Foram notificados casos de alguns tipos de cancro da pele, nomeadamente basiloma e carcinoma pavimentocelular em doentes a tomar Ogsiveo. O seu médico irá efetuar exames regulares à sua pele durante o tratamento com Ogsiveo. Fale com o seu médico ou enfermeiro se notar qualquer nova lesão ou alterações em lesões cutâneas já existentes, tais como um pequeno inchaço branco ou cor da pele, uma mancha vermelha escamosa, uma ferida aberta, ou uma verruga que pode formar crosta ou sangrar com facilidade.

Crianças e adolescentes

Não dê Ogsiveo a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população. Ogsiveo pode ser prejudicial para crescimento ósseo em crianças em crescimento.

Outros medicamentos e Ogsiveo

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamento à base de plantas durante o tratamento com Ogsiveo.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Claritromicina, eritromicina - utilizados no tratamento de infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, fluconazol - utilizados no tratamento de infeções fúngicas graves
- Ciclosporina, tacrolimus - utilizados na prevenção da rejeição de transplantes
- Fostamatinib - utilizado no tratamento a contagem de plaquetas baixas
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz e etravirina - utilizados no tratamento de infeções por VIH/SIDA
- Diltiazem - utilizado no tratamento da pressão arterial elevadas e dor no peito
- Agentes contracetivos hormonais (ver secção “Contraceção em homens e mulheres” abaixo).
- Rifampicina - utilizado no tratamento da tuberculose
- Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital - utilizados no tratamento da epilepsia
- Erva de São João (*Hypericum perforatum*) - um medicamento à base de plantas utilizado no tratamento da depressão
- Midazolam – utilizado em anestesia, sedação ou para reduzir a ansiedade
- Digoxina, dofetilide- utilizados no tratamento de doenças cardíacas ou correção de batimentos cardíacos irregulares

- Varfarina - utilizado para tornar o sangue mais fluido
- Antiácidos (medicamentos de ação curta que contêm minerais como o cálcio, magnésio, alumínio ou bicarbonato que neutralizam o ácido no estômago). Estes medicamentos podem interferir na absorção de Ogsiveo e reduzir o seu efeito. Tomar Ogsiveo 2 horas antes ou 2 horas depois de tomar o antiácido.
- Bloqueadores H2 (tais como a famotidina e cimetidina), e inibidores da bomba de prótons (tais como o omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, e rabeprazol) – utilizados para reduzir o ácido no estômago. Estes medicamentos podem interferir na absorção de Ogsiveo e reduzir o seu efeito, pelo que não os deve tomar durante o tratamento com Ogsiveo.

Ogsiveo com alimentos e bebidas

Evite o consumo de toranja ou de Bebidas com toranja enquanto estiver a tomar Ogsiveo uma vez que pode aumentar a probabilidade e/ou a gravidade dos efeitos indesejáveis.

Gravidez

Não tome Ogsiveo se estiver grávida. Se puder engravidar, o seu médico irá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com Ogsiveo. Irá também fazer testes de gravidez durante o tratamento se deixar de ter menstruação ou tiver hemorragias menstruais invulgares. Se suspeitar que possa estar grávida, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se estiver grávida, deve parar de tomar Ogsiveo. Ogsiveo pode causar danos ao feto se for tomado durante a gravidez.

Contraceção em homens e mulheres

Se é uma mulher com possibilidade de engravidar ou um homem com uma parceira que possa engravidar, deve usar pelo menos um método contraceutivo altamente eficaz (como um dispositivo intrauterino) ou dois métodos contraceutivos complementares, incluindo um método de barreira (como preservativos com espermicida) durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose. Fale com o seu médico sobre os métodos contraceutivos mais adequados para si.

Amamentação

- Não se sabe se Ogsiveo passa para o leite materno. Não amamente durante o tratamento com Ogsiveo e durante 1 semana após a última dose.

Fertilidade

- Com base nos estudos em animais, Ogsiveo pode afetar a fertilidade feminina e masculina. Não existem dados relativos à fertilidade em humanos.

Mulheres com possibilidade de engravidar não devem doar os óvulos (ovócitos) durante o tratamento e 1 semana após a última dose de Ogsiveo.

Homens não devem doar espermatozoides durante o tratamento com Ogsiveo e 1 semana após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquina

Ogsiveo tem influência nula ou desprezável na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, uma vez que podem ocorrer fadiga e tonturas em doentes que tomem nirogacestate, tenha cuidado se sentir estes efeitos indesejáveis.

Ogsiveo contém lactose

Ogsiveo contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Ogsiveo contém sódio

Cada comprimido revestido por película contém (23 mg) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa). Isto significa que Ogsiveo é praticamente “isento de sódio”

Ogsiveo contém amarelo sunset FCF (E110)

Ogsiveo contém amarelo sunset FCF (E110) o que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar Ogsiveo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada é de 150 mg, duas vezes por dia, uma dose de manhã e uma dose à noite.

Como tomar Ogsiveo

- Engula o comprimido inteiro.
- Não o parta, esmague ou mastigue o comprimido. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.
- Não coma ou beba sumo de toranja enquanto estiver a tomar Ogsiveo.
- Se o seu médico lhe disse para tomar um medicamento antiácido, tome Ogsiveo 2 horas antes ou 2 horas depois de tomar o antiácido (ver secção 2 “Outros medicamentos e Ogsiveo”).

Se tomar mais Ogsiveo do que deveria

Se tomou mais comprimidos do que devia, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Poderá ter diarreia, náuseas, vômitos, e hemorragias nasais.

Caso se tenha esquecido de tomar Ogsiveo

Ignore a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Contacte o seu médico se notar qualquer efeito indesejável. O seu médico poderá interromper o tratamento e/ou reduzir a dose de Ogsiveo até que os seus sintomas melhorem.

- **Se tiver diarreia grave ou diarreia que dure mais de dois dias e não responda ao tratamento, pare de tomar o medicamento e procure imediatamente aconselhamento médico.** Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).
- **Se tiver uma erupção na pele, pequenos nódulos dolorosos nas virilhas, axilas, nádegas ou debaixo das mamas, ou borbulhas à volta da base dos pelos, informe o seu médico ou enfermeiro o mais rapidamente possível.** Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis

Contacte o seu médico, se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- náusea
- feridas ou dor na boca (estomatite)
- boca seca
- pele seca
- comichão (prurido)
- perda de cabelo (alopécia)

- inflamação dos folículos pilosos (foliculite)
- baixos níveis de fosfato (hipofosfatemia) e potássio (hipocaliemia) verificados em análises ao sangue
- dor de cabeça
- tonturas
- alterações nas proteínas (proteinúria) e nos níveis de açúcar (glicosúria) na urina
- aumento do número de um tipo de glóbulos brancos (eosinofilia)
- valores laboratoriais anormais da função hepática (alanina aminotransferase (ALT) aumentada, aspartato aminotransferase (AST) aumentada)
- problemas nos ovários tais como afrontamentos, suores noturnos, secura vaginal e alterações do ciclo menstrual, incluindo períodos irregulares ou ausência de períodos (toxicidade ovárica).
- tosse
- infecções do trato respiratório superior (nariz e garganta) (infecções das vias respiratórias superiores)
- dificuldade em respirar (dispneia)
- hemorragias nasais (epistaxe)
- cansaço (fadiga)
- sintomas gripais (doença semelhante à gripe)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- doença de pele dolorosa que provoca nódulos e abscessos em áreas com glândulas sudoríparas como virilhas e axilas (hidrosadenite)
- cancro da pele (basiloma, carcinoma pavimentocelular). Os sintomas podem ser um pequeno inchaço branco ou cor da pele, uma mancha vermelha escamosa, uma ferida aberta, ou uma verruga que pode formar crosta ou sangrar facilmente
- problemas renais (anomalia renal tubular)
- fratura óssea

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ogsiveo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informação

Qual a composição de Ogsiveo

A substância ativa é nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de nirogacestate (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de nirogacestat (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de nirogacestat (na forma de dibromidrato de nirogacestate).

Os outros excipientes são:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, glicolato de amido de sódio, e estearato de magnésio.

Película de revestimento: Copolímero de enxerto de álcool polivinílico-polietilenoglicol (E 1209), talco (E553b), dióxido de titânio (E171), monocaprilocaprato de glicerol tipo 1/mono e diglicéridos (E471), Poli(álcool vinílico) - parcialmente hidrolisado (E1203), Amarelo FD&C #6/Amarelo sunset FCF (E110), óxido de ferro amarelo (E172)

Ver secção 2 “Ogsiveo contém lactose, sódio e amarelo sunset”.

Qual o aspeto de Ogsiveo e conteúdo da embalagem

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película

Ogsiveo 50 mg comprimidos revestidos por película são redondos e de cor laranja, gravados com “50” num dos lados, e com 8 mm de diâmetro. Os comprimidos são fornecidos em frascos em HDPE selado por indução e com uma tampa resistente à abertura por criança, contendo 120 ou 180 comprimidos.

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película / Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película

Ogsiveo 100 mg comprimidos revestidos por película são redondos, de cor laranja-clara, gravados com “100” num dos lados, e com 10 mm de diâmetro.

Ogsiveo 150 mg comprimidos revestidos por película ovais, de cor amarelo-alaranjada, gravados com “150” num dos lados e de tamanho 8,5 x 17,5 mm..

Os comprimidos são fornecidos em embalagens de 56 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVDC transparente contendo 14 comprimidos em cada blister.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51-61

D-59320 Ennigerloh
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>