

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate
Ogsiveo 100 mg comprimate filmate
Ogsiveo 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 50 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 57,8 mg.
Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E110).

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 100 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 115,7 mg.
Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E110).

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 150 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 173,5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține galben amurg FCF (E110).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocalie, cu diametrul de 8 mm, având marcat textul „50” pe o față.

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, de culoare portocaliu deschis, cu diametrul de 10 mm, având textul „100” pe o față.

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, de culoare galben-portocaliu, cu lățimea de 8,5 mm, lungimea de 17,5 mm, având marcat textul „150” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ogsiveo ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție, care necesită tratament sistemic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ogsiveo trebuie să fie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 150 mg Ogsiveo de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara. Această doză nu trebuie depășită.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Ogsiveo trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doza omisă

Dacă o doză de Ogsiveo este omisă, pacienții nu trebuie să ia o doză suplimentară. Pacienții trebuie să ia următoarea doză prescrisă.

Ajustările dozei la apariția reacțiilor adverse

Modificările dozei, recomandate pentru reacțiile adverse selectate, sunt prezentate în Tabelul 1.

Pentru alte reacții adverse severe sau în cazul reacțiilor adverse care pun viața în pericol, tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția se rezolvă până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială. Tratamentul cu Ogsiveo trebuie reînceput numai la o doză de 100 mg de două ori pe zi și numai după analizarea atentă a beneficiului potențial și a probabilității de reapariție a reacției adverse. Tratamentul cu Ogsiveo trebuie întrerupt permanent în cazul reapariției unei reacții adverse severe sau care pune viața în pericol atunci când se efectuează o nouă provocare la doză redusă.

Trebuie efectuate modificări ale dozei dacă pacienții prezintă următoarele reacții adverse (gradele se referă la Criteriile terminologice comune pentru reacții adverse):

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacție adversă	Acțiune recomandată
Diaree	
Diaree de gradul 3 care persistă timp de ≥ 3 zile în ciuda terapiei medicale maxime	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
Reacții cutanate	
Foliculită de gradul 3	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
Erupție maculopapulară de gradul 3	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
Hidradenită de gradul 3	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
Anomalii ale electroliților	
Hipofosfatemie de gradul 3 care persistă timp de ≥ 7 zile în ciuda terapiei de substituție maxime	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
Hipokaliemie de gradul 3 în ciuda terapiei de substituție maxime	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când reacția este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
Anomalii hepatice	
Alanin aminotransferaza (ALT) sau aspartat aminotransferaza (AST) ≥ 3 până la 5 x LSN	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie oprit până când creșterea ALT, AST sau a ambelor este rezolvată până la < 3 x LSN sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi.
ALT sau AST > 5 x LSN	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie întrerupt permanent.
Alte reacții adverse	
Anafilaxie sau alte reacții severe de hipersensibilitate	Tratamentul cu Ogsiveo trebuie întrerupt permanent.

Grupe speciale de pacienți*Pacienții vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.
Datele clinice la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste sunt limitate.

Insuficiența renală

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.
Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct 5.2).

Copiii și adolescenții

Siguranța și eficacitatea utilizării Ogsiveo la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani nu a fost stabilită. Ogsiveo nu trebuie utilizat la copii de la naștere până la vârsta de cel mult 2 ani din cauza potențialelor probleme de siguranță legate de creșterea structurală și funcțională. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Mod de administrare

Ogsiveo se administrează pe cale orală.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie sparte, mestecate sau zdrobite deoarece în prezent nu există date disponibile care să susțină alte metode de administrare.

Pacienții trebuie să evite consumul de grapefruit și suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Ogsiveo (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Alăptarea (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diaree

S-a raportat diaree la pacienții care au primit nirogacestat (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă diaree în timpul tratamentului cu nirogacestat trebuie monitorizați și tratați utilizând medicamente antidiareice. Pentru diareea de grad 3 care persistă timp de ≥ 3 zile în ciuda terapiei medicale maxime, tratamentul cu nirogacestat trebuie oprit până când diareea este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput la 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Au fost raportate reacții dermatologice, incluzând erupție maculopapulară, foliculită și hidradenită la pacienții care au primit nirogacestat (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor dermatologice pe toată durata tratamentului și tratați conform indicațiilor clinice. În cazul reacțiilor dermatologice de gradul 3, tratamentul cu nirogacestat trebuie oprit până când acestea sunt rezolvate până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput la 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Toxicitate ovariană

A fost raportată toxicitate ovariană la pacientele aflate la vârsta fertilă care au primit nirogacestat (vezi pct. 4.8). A fost raportată toxicitate ovariană, identificată pe baza valorilor anormale ale hormonilor de reproducere sau a simptomelor peri-menopauzale, la 75% dintre femeile aflate la vârsta fertilă care au primit nirogacestat în studiul DeFi. Toxicitatea ovariană a fost raportată ca fiind rezolvată la 79% dintre femeile aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului. Sunt disponibile informații de urmărire pentru toate pacientele, cu excepția a două din 27; după întreruperea tratamentului, s-a raportat că toxicitatea ovariană s-a rezolvat la toate femeile aflate la vârsta fertilă pentru care sunt disponibile date (vezi pct. 4.8). Efectele nirogacestatului asupra fertilității umane nu sunt cunoscute. Pe baza constatărilor din studiile pe animale, fertilitatea feminină poate fi afectată. Femeile aflate la vârsta

fertilă trebuie să fie consiliate cu privire la riscul de toxicitate ovariană înainte de inițierea tratamentului cu nirogacestat. Paciente trebuie monitorizate pentru a detecta modificările regularității ciclului menstrual sau dezvoltarea simptomelor de deficit de estrogeni, inclusiv bufeuri, transpirații nocturne și uscăciune vaginală.

Anomalii ale electrolitilor

Au fost raportate anomalii electrolitice, inclusiv hipofosfatemie și hipokaliemie, la pacienții care au primit nirogacestat (vezi pct. 4.8). Valorile fosfatului și potasiului trebuie monitorizate în mod regulat și suplimentate după caz. Pentru hipofosfatemia de grad 3 care persistă timp de ≥ 7 zile în ciuda terapiei medicale maxime, tratamentul cu nirogacestat trebuie oprit până când aceasta este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput la o doză de 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2). Pentru hipokaliemia de grad 3 de orice durată, în ciuda terapiei medicale maxime, tratamentul cu nirogacestat trebuie oprit până când aceasta este rezolvată până la un grad ≤ 1 sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput la o doză de 100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.2).

Anomalii hepatice

Au fost raportate creșteri ale ALT sau AST la pacienții care au primit nirogacestat (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice trebuie monitorizate în mod regulat. În cazul ALT sau AST ≥ 3 până la $5 \times$ LSN, tratamentul cu nirogacestat trebuie oprit până când creșterea ALT, AST sau a ambelor este rezolvată până la $< 3 \times$ LSN sau la starea inițială, apoi trebuie reînceput cu o doză de 100 mg de două ori pe zi. În cazul ALT sau AST $\geq 5 \times$ LSN, tratamentul cu nirogacestat trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Cancer de piele non-melanomatos

Au fost raportate cancere de piele non-melanomatoase (carcinom bazocelular și carcinom cu celule scuamoase) la pacienții care au primit nirogacestat (vezi pct. 4.8). Trebuie efectuate examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului cu nirogacestat și în mod regulat în timpul tratamentului cu nirogacestat. Cazurile trebuie gestionate în conformitate cu practicile clinice, iar pacienții pot continua tratamentul cu nirogacestat fără ajustarea dozei.

Toxicitate embrio-fetală - Contracepția la bărbați și la femei

Nirogacestat poate cauza afectare fetală atunci când este administrat la femeile gravide (vezi pct. 4.6 și 5.3). Pacienții trebuie să fie consiliați cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de inițierea tratamentului cu nirogacestat. Testarea pentru sarcină în timpul tratamentului cu nirogacestat trebuie luată în considerare pentru femeile aflate la vârstă fertilă care prezintă amenoree. Femeile aflate la vârstă fertilă care primesc nirogacestat trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu nirogacestat și timp de 1 săptămână după ultima doză de nirogacestat (vezi pct. 4.6). Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să își informeze imediat furnizorul de asistență medicală cu privire la o sarcină cunoscută sau suspectată și trebuie să întrerupă administrarea nirogacestatului dacă rămân gravide.

Pacienții de sex masculin cu partener de sex feminin având potențial fertil, care primesc nirogacestat trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu nirogacestat și timp de 1 săptămână după ultima doză de nirogacestat (vezi pct. 4.6).

Excipienți

Acest medicament conține lactoză (vezi pct. 2 și 6.1). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține galben sunset FCF (E110) (vezi pct. 2 și 6.1), care poate provoca reacții alergice.

Fiecare comprimat filmat conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg), adică în esență nu conține sodiu (vezi pct. 6.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai pentru adulți.

Nirogacestat este metabolizat în principal de CYP3A4 și este un substrat al glicoproteinei P (P-gp).

Agenți care pot crește concentrațiile serice de nirogacestat

Efectul inhibitorilor moderați și puternici ai CYP3A4

Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4 și inhibitor al P-gp) a crescut pentru nirogacestat C_{max} de 2,5 ori și ASC de 8,2 ori. Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4 este, de asemenea, de așteptat să conducă la creșteri ale expunerii relevante din punct de vedere clinic.

Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu claritromicină, ketoconazol oral, itraconazol) și inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu eritromicină și fluconazol).

Trebuie avute în vedere medicamente concomitente alternative fără inhibare sau cu o inhibare minimă a CYP3A4. Dacă nu sunt disponibile alternative terapeutice, tratamentul cu Ogsiveo trebuie întrerupt imediat pentru perioada de timp în care se administrează un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4.

Pacienții trebuie să evite consumul de grapefruit și suc de grapefruit atunci când iau Ogsiveo, deoarece acestea conțin inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Agenți care pot scădea concentrațiile serice de nirogacestat

Efectul inductorilor CYP3A4 puternici și moderați

Efectele inductorilor CYP3A4 asupra expunerii la nirogacestat nu au fost evaluate într-un studiu clinic. Se așteaptă ca inductorii moderați și puternici să conducă la scăderi relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la nirogacestat, care ar putea cauza reducerea eficacității. Tratamentul concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, fenobarbital și sunătoare) și inductori moderați ai CYP3A (de exemplu efavirenz și etravirină) trebuie, prin urmare, evitați. La pacienții la care sunt indicați inductori ai CYP3A4, trebuie selectați agenți alternativi cu un potențial mai redus de inducție enzimatică.

Efectul agenților de reducere a acidului

Nirogacestat are solubilitate dependentă de pH, cu o solubilitate substanțial redusă la pH mai mare de 6,0. Efectele agenților de reducere a acidului (de exemplu, antagoniști ai receptorilor H2, inhibitori ai pompei de protoni și antiacide) asupra expunerii la nirogacestat nu au fost evaluate într-un studiu clinic, totuși, administrarea concomitentă a acestor medicamente poate reduce biodisponibilitatea nirogacestatului. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a Ogsiveo cu inhibitori ai pompei de protoni și blocante H2. Cu toate acestea, dacă utilizarea concomitentă cu agenți de reducere a acidului nu poate fi evitată, Ogsiveo poate fi administrat eşalonat cu antiacide prin administrarea Ogsiveo cu 2 ore înainte sau 2 ore după utilizarea antiacidului.

Efecte ale nirogacestatului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi ale CYP

Un studiu de interacțiune medicamentoasă la voluntari sănătoși care a investigat efectele dozelor multiple de nirogacestat în doză de 95 mg o dată pe zi asupra expunerii la midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, a determinat o creștere de 1,3 ori a C_{max} pentru midazolam și o creștere de 1,6 ori a ASC pentru midazolam. Efectul dozei clinice de nirogacestat (150 mg de două ori pe zi) asupra expunerii la midazolam nu a fost studiat și ar putea fi diferit. Ogsiveo nu trebuie utilizat cu administrare concomitentă de substraturi ale CYP3A4 care au indici terapeutici înguști (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, digitoxină, warfarină, carbamazepină).

Deoarece nu a fost efectuat niciun studiu care să investigheze efectul nirogacestat asupra expunerii la steroizi contraceptivi sistemici, nu se cunoaște dacă nirogacestat reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (vezi pct. 4.6).

Studiile *in vitro* au arătat că nirogacestat poate induce CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2B6 și, prin urmare, există riscul ca nirogacestat să poată determina scăderea expunerii substraturilor acestor enzime. Atunci când substraturile CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2B6 sunt administrate împreună cu Ogsiveo, trebuie efectuată evaluarea privind eficacitatea redusă a substratului și poate fi necesară ajustarea dozei de substrat pentru menținerea concentrațiilor plasmatice optime.

Sisteme de transport al medicamentelor

Un studiu de interacțiune intermedicamentoasă cu doză unică a demonstrat că nirogacestat nu a afectat expunerea dabigatranului, un substrat P-gp, ceea ce susține absența unei inhibări P-gp semnificative clinic de către nirogacestat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații având partenere aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuiți să evite sarcina în timpul tratamentului cu Ogsiveo (vezi pct. 4.4).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo (vezi pct. 4.4). Nu se cunoaște dacă nirogacestat reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică. Paciente trebuie sfătuite să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă (cum ar fi un dispozitiv intrauterin) sau două metode contraceptive complementare, incluzând o metodă de barieră, în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să își informeze imediat furnizorul de asistență medicală cu privire la o sarcină cunoscută sau suspectată și trebuie să întrerupă administrarea Ogsiveo dacă rămân gravide. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să nu doneze ovule (ovocite) în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo.

Pacienții de sex masculin cu partenere de sex feminin având potențial fertil, care primesc nirogacestat trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo (vezi pct. 4.4). Pacienții de sex masculin trebuie să nu doneze spermă în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo.

Sarcina

Pe baza constatărilor din studiile pe animale și a mecanismului său de acțiune, Ogsiveo poate provoca leziuni fetale atunci când este administrat unei femei gravide. Ogsiveo este contraindicat pentru utilizare la femeile gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte de inițierea tratamentului cu Ogsiveo. Testarea pentru sarcină în timpul tratamentului cu Ogsiveo trebuie luată în considerare pentru femeile aflate la vârsta fertilă care prezintă amenoree. Pacienții trebuie să fie consiliați cu privire la riscul potențial pentru făt. Dacă o pacientă rămâne însărcinată în timp ce ia Ogsiveo, tratamentul trebuie întrerupt. A fost raportat un avort spontan de o femeie din studiul DeFi care a conceput în timp ce primea nirogacestat.

Alăptarea

Nu există date privind prezența nirogacestatului sau a metaboliților acestuia în laptele uman sau animal sau efectele acestuia asupra copilului alăptat sau asupra producției de lapte. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la un copil alăptat, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate la om. Efectul Ogsiveo asupra fertilității la om nu este cunoscut. Pe baza constatărilor din studiile pe animale, fertilitatea masculină și feminină poate fi afectată (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ogsiveo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece la pacienții care iau nirogacestat pot apărea oboseală și amețeli (vezi pct. 4.8), pacienții care prezintă aceste reacții adverse trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: diaree (85%), erupții cutanate tranzitorii (65%), toxicitate ovariană la femeile aflate la vârsta fertilă (60%), greață (59%), oboseală (50%), hipofosfatemie (50%), cefalee (40%) și stomatită (40%).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă gravă a fost toxicitatea ovariană (menopauză prematură, 3%). Cele mai frecvente reacții adverse severe au fost diareea (16%) și hipofosfatemia (13%).

Întreruperea permanentă a tratamentului cu nirogacestat din cauza unei reacții adverse a avut loc la 19% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost diareea (5%), toxicitatea ovariană (5%) și creșterea ALT (3%).

Frecvența întreruperii dozei de nirogacestat din cauza reacțiilor adverse a fost de 59%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea dozei au fost diareea (11%), erupția maculo-papulară (10%), hipofosfatemia (6%) și greața (5%).

Frecvența reducerii dozei de nirogacestat din cauza reacțiilor adverse a fost de 44%. Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la reducerea dozei au fost diareea (9%), erupția maculo-papulară (6%), stomatita (3%) și hipofosfatemia (3%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Dacă nu se specifică altfel, frecvențele reacțiilor adverse se bazează pe frecvențele reacțiilor adverse din toate cauzele identificate la 88 de pacienți expuși la nirogacestat 150 mg de două ori pe zi pe parcursul unei durate mediane de 21,5 luni în studiile clinice.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate

Clasificarea pe sisteme și organe	Reacție adversă	Toate gradele	Grade 3-4
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente	Frecvente
	Stomatită ^a	Foarte frecvente	Frecvente
	Xerostomie	Foarte frecvente	--
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^b	Foarte frecvente	Frecvente
	Alopecie	Foarte frecvente	--
	Foliculită	Foarte frecvente	Frecvente
	Hidradenită	Frecvente	Frecvente
	Xerodermie	Foarte frecvente	--
	Prurit	Foarte frecvente	--
Tumori benigne, maligne și nespecificate	Carcinom bazocelular	Frecvente	--
	Carcinom cu celule scuamoase ^c	Frecvente	--
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipofosfatemie	Foarte frecvente	Foarte frecvente
	Hipokalemie	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	--
	Amețeală	Foarte frecvente	--
Investigații diagnostice	Proteinurie	Foarte frecvente	--
	Glicozurie	Foarte frecvente	--
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Foarte frecvente	--
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburare tubulară renală ^e	Frecvente	--
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Fractură osoasă ^d	Frecvente	--
Tulburări hepatobiliare	Creșterea ALT	Foarte frecvente	Frecvente
	Creșterea AST	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Toxicitate ovariană ^e	Foarte frecvente	--
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente	--
	Infecție de tract respirator superior ^f	Foarte frecvente	--
	Dispnee	Foarte frecvente	--
	Epistaxis	Foarte frecvente	--
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Foarte frecvente	Frecvente
	Sindrom pseudo-gripal	Foarte frecvente	--

^a Stomatita include stomatită, ulceratie bucală, durere orală și durere orofaringiană.

^b Eruptia cutanată include erupție maculo-papulară, dermatită acneiformă, erupție cutanată tranzitorie, erupție eritematoasă, erupție pruriginoasă și erupție papulară.

^c Carcinomul cu celule scuamoase include carcinomul cu celule scuamoase al pielii și carcinomul cu celule scuamoase.

^d Fractura osoasă include fractura, fractura piciorului, fractura mâinii, fractura radiusului, fractura șoldului și fractura coastei.

^e Toxicitatea ovariană include insuficiență ovariană, menopauză prematură, amenoree, oligomenoree, menstruație neregulată, dismenoree, sângerări menstruale abundente, uscăciune vulvovaginală, bufeuri, scăderea hormonului anti-müllerian (AMH) și creșterea hormonului foliculostimulant (FSH).

^f Infecția tractului respirator superior (ITRS) include ITRS, ITRS virală, sinuzită acută și sinuzită.

-- Semnifică faptul că nu au fost raportate cazuri.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Datele descrise mai jos reflectă rezultatele studiului DeFi de fază 3, randomizat, dublu-orb, la pacienți cu tumori desmoide tratați cu 150 mg BID nirogacestat (N=69) sau placebo (N=72) de două ori pe zi.

Diaree

În faza dublu-orb a studiului DeFi, diareea a fost raportată la 84% dintre pacienții care au primit nirogacestat comparativ cu 35% dintre pacienții care au primit placebo. Reacții de gradul 3 au apărut la 16% și, respectiv, 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Diareea de grad ≤ 2 s-a rezolvat la 74% dintre pacienții care au continuat tratamentul cu nirogacestat. Timpul median până la prima apariție a diareei la pacienții care au primit nirogacestat a fost de 9 zile (interval de la 2 la 234 de zile). Diareea a condus la reducerea dozei la 10% și la întreruperea tratamentului la 7% dintre pacienții care au primit nirogacestat.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

În faza dublu-orb a studiului DeFi, reacțiile dermatologice au fost raportate cu o incidență mai mare la pacienții care au primit nirogacestat decât la cei care au primit placebo; acestea au inclus erupție maculo-papulară (32% vs 6%), hidradenită (9% vs 0) și foliculită (13% vs 0) (vezi pct. 4.4). Timpul median până la prima apariție a reacției de erupție cutanată a fost de 22 de zile (interval de la 2 la 603 zile). Tulburările cutanate și subcutanate au condus la reducerea dozei la 9% dintre pacienții care au primit nirogacestat, inclusiv erupție maculo-papulară la 4% și hidradenită la 3%. Eruptia maculo-papulară a dus la întreruperea tratamentului la 1%.

Toxicitate ovariană

În faza dublu-orb a studiului DeFi, 75% dintre femeile aflate la vârsta fertilă care au primit nirogacestat au raportat toxicitate ovariană (definită ca insuficiență ovariană, menopauză prematură, amenoree, oligomenoree și menopauză) comparativ cu nicio pacientă care a primit placebo. Au existat trei reacții adverse grave de toxicitate ovariană, toate cu menopauză prematură, reprezentând 11% din totalul participantelor care au raportat toxicitate ovariană. Timpul median până la prima apariție a toxicității ovariene a fost de 8,9 săptămâni (interval de la 1 zi la 54 de săptămâni), iar durata mediană generală a fost de 18,9 săptămâni (interval de la 11 zile la 215 săptămâni). Toxicitatea ovariană a fost raportată ca fiind rezolvată la 79% dintre femeile aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului. Sunt disponibile informații de urmărire pentru toate pacientele, cu excepția a două din 27; după întreruperea tratamentului, s-a raportat că toxicitatea ovariană s-a rezolvat la toate femeile aflate la vârsta fertilă pentru care sunt disponibile date. Timpul median până la remisiune după întreruperea tratamentului cu nirogacestat a fost de 10,9 săptămâni (interval de la 4 la 18 săptămâni). Efectele nirogacestatului asupra fertilității nu sunt cunoscute (vezi pct. 4.4). A fost identificată o relație expunere-răspuns între nirogacestat și valorile serice ale hormonului foliculo-stimulant (FSH), FSH crescând liniar odată cu creșterea concentrațiilor serice de nirogacestat.

Anomalii ale electroliților

Au fost raportate anomalii ale electroliților la pacienții care au primit nirogacestat în faza dublu-orb a studiului DeFi, inclusiv hipofosfatemie (43%) și hipokaliemie (12%), comparativ cu 7% și, respectiv, 1% la pacienții care au primit placebo. Timpul median până la prima apariție a hipofosfatemiei și a hipokaliemiei a fost de 15 zile (interval de la 1 la 833 de zile) și, respectiv, de 15 zile (interval de la 1 la 57 de zile). Reacții de gradul 3 de hipofosfatemie și hipokaliemie au apărut la 3% dintre pacienții care au primit nirogacestat comparativ cu niciun pacient care a primit placebo (vezi pct. 4.4). Hipofosfatemia și hipokaliemia au condus la reducerea dozei la 4% și, respectiv, 1% dintre pacienții care au primit nirogacestat. Hipofosfatemia a condus la întreruperea administrării dozei la 4% și, respectiv, 1% dintre pacienții care au primit nirogacestat.

Anomalii hepatice

Au fost raportate creșteri ale ALT și AST la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții care au primit nirogacestat în faza dublu-orb a studiului DeFi, comparativ cu 8% și, respectiv, 11% la pacienții care au primit placebo. Timpul median până la prima apariție a creșterilor ALT și AST a fost de 22 de zile (intervalul ALT de la 8 la 924 de zile; intervalul AST de la 1 la 1023 de zile). Au apărut creșteri de grad 3 ale ALT și AST ($> 5 \times \text{LSN}$) la 3% dintre pacienții tratați cu nirogacestat comparativ cu 1% în grupul placebo (vezi pct. 4.4). Creșterile ALT și AST au condus la reducerea dozei la 1% dintre pacienții care au primit nirogacestat. Creșterile ALT și AST au condus la întreruperea dozei la 4% și, respectiv, 3% dintre pacienții care au primit nirogacestat.

Cancere de piele non-melanomatoase

Au fost raportate cancere de piele non-melanomatoase cu o incidență mai mare la pacienții care au primit nirogacestat decât la cei care au primit placebo în faza dublu-orb a studiului DeFi, inclusiv carcinom cu celule scuamoase (3% vs 0) și carcinom bazocelular (1% vs 0), un pacient raportând ambele tipuri de cancer de piele non-melanomatos (vezi pct. 4.4). Alte două cazuri de cancer de piele non-melanomatos au fost raportate în afara fazei dublu-orb a studiului DeFi.

Efectul asupra tubilor renali proximali

Au fost raportate glicozurie și proteinurie la 52% și, respectiv, 46% dintre pacienții care au primit nirogacestat în faza dublu-orb a studiului DeFi, comparativ cu 1% și, respectiv, 39% la pacienții care au primit placebo. Timpul median până la apariția glicozuriei și a proteinuriei a fost de 85 de zile (interval de la 55 la 600 de zile) și, respectiv, de 72 de zile (interval de la 38 la 937 de zile). Un pacient din studiul DeFi a raportat tulburări tubulare renale cu excreție urinară crescută de acid uric, glucoză și fosfat, dar fără excreție excesivă de proteine cu greutate moleculară mică (beta2-microglobulină) sau orice modificare a funcției renale. Evenimentul a fost gestionat prin reducerea dozelor.

Fractura osoasă

În faza dublu- orb a studiului DeFi, fost raportată fractura osoasă la 6% dintre pacienții care au primit nirogacestat comparativ cu niciunul dintre pacienții care au primit placebo. Toate rapoartele de fracturi osoase au fost de gravitate redusă și de gradul 1 sau 2. Timpul median până la prima apariție a evenimentelor de fractură osoasă la pacienții care au primit nirogacestat a fost de 125 de zile (interval de la 1 la 739 de zile). Evenimentele de fractură osoasă nu au condus la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului la niciun pacient care a primit nirogacestat.

Copiii și adolescenții

A fost raportată tulburarea epifizară, manifestată ca o lărgire a plăcii de creștere epifizare, la 4 din 26 (15%) de pacienți pediatrici cu plăci de creștere deschise tratați cu nirogacestat în afara studiului DeFi. Evenimentele au inclus epifizoliză, fractură de șold, tulburare epifizară și osteonecroză. Toți cei 4 pacienți pediatrici aveau vârste cuprinse între 11 și 12 ani. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Este de așteptat ca simptomele supradozajului cu Ogsiveo să fie o extensie a acțiunilor sale farmacologice și pot include diaree, greață, vărsături, hipofosfatemie, transaminaze crescute și epistaxis.

Tratamentul în caz de supradozaj

Datorită nivelului ridicat de legare pe proteine, nu este de așteptat ca Ogsiveo să fie dializabil la pacienții cu valori normale ale proteinelor serice. În cazul unui supradozaj, tratamentul cu Ogsiveo trebuie întrerupt și trebuie inițiate măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, alte medicamente antineoplazice; cod ATC: L01XX81

Mecanism de acțiune

Nirogacestat este un inhibitor reversibil și necompetitiv al secretazei gamma care blochează activarea proteolitică a receptorului Notch.

Electrofiziologia cardiacă

Efectele concentrației de nirogacestat asupra prelungirii intervalului QTc au fost prezise utilizând o analiză bazată pe model. Intervalele de încredere 90% pentru modificarea medie prognozată a QTcF au fost sub 10 msec la C_{max} așteptată la doze supratераutice. Prin urmare, nicio prelungire semnificativă clinic a intervalului QTcF nu este asociată cu administrarea terapeutică a Ogsiveo.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul DeFi a fost un studiu de fază 3 internațional, multicentric, randomizat (1:1), dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu tumori desmoide aflate în evoluție. Au fost eligibili pacienții cu tumori desmoide confirmate histologic care au progresat cu $\geq 20\%$ conform RECIST v1.1 în termen de 12 luni de la selecție și la care boala aflată în continuă evoluție nu a dus la un risc semnificativ imediat pentru pacient. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea tumorii țintă (intra-abdominală sau extra-abdominală). Pacienții cu mai multe tumori țintă, localizate atât intra, cât și extra-abdominal, au fost clasificați în categoria intra-abdominal. Pacienții au primit 150 mg nirogacestat sau placebo pe cale orală de două ori pe zi, în cicluri de 28 de zile, până la progresia bolii, deces sau toxicitate inacceptabilă. Principala măsură a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). Progresia a fost determinată radiografic utilizând RECIST v1.1 de printr-o revizuire centralizată, independentă și în regim orb a datelor imagistice, sau evaluată clinic de către investigator și calificată prin revizuire centralizată, independentă și în regim orb, sau prin deces din orice cauză. Măsurile suplimentare de eficacitate au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO), modificarea față de valoarea inițială a durerii la ciclul 10, modificarea față de valoarea inițială a severității simptomelor specifice tumorii desmoide la ciclul 10, modificarea față de valoarea inițială a funcționării pe rol și a funcționării fizice la ciclul 10 și modificarea față de valoarea inițială a calității generale a vieții la ciclul 10. Durerea a fost măsurată prin media pe 7 zile a elementului nr. 3 (adică cea mai mare durere) din Brief Pain Inventory (BPI), versiunea scurtă. Severitatea simptomelor specifice tumorii desmoide și funcționarea fizică au fost măsurate utilizând GOuter/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Au fost randomizați în total 142 de pacienți: 70 cu nirogacestat și 72 cu placebo. În general, vârsta mediană a fost de 34 de ani (interval: de la 18 până la 76); 4% aveau 65 de ani sau mai mult; 65% erau femei; rasa era 83% albă, 6% neagră, 3% asiatică și 8% alta; 73% aveau un status de performanță ECOG (PS) de 0, 27% aveau un ECOG PS de 1 și < 1% aveau un ECOG PS de 2. Douăzeci și trei la sută dintre pacienți au avut boală intra-abdominală sau atât intra- cât și extra-abdominală, iar 77% au avut doar boală extra-abdominală. Patruzeci și unu la sută dintre pacienți au avut boală multifocală, iar 59% au avut boală unifocală. Dintre cei 105 pacienți cu statut de mutație tumorală somatică cunoscută, 81% aveau o mutație CTNNB1 și 21% aveau o mutație APC. Șaptesprezece la sută dintre pacienți au avut un istoric familial de polipoză adenomatoasă familială (FAP). Douăzeci și trei la sută dintre pacienți nu primiseră niciun tratament anterior, iar 44% primiseră ≥ 3 linii de tratament anterior. Tratamentul anterior a inclus terapie sistemică (61%), intervenție chirurgicală (53%) și radioterapie (23%). Treizeci și șase la sută dintre pacienți au fost tratați anterior cu chimioterapie și 33% au fost tratați anterior cu un inhibitor de tirozin kinază. Cincizeci la sută au avut un scor pentru punctul 3 BPI-SF (cea mai mare durere) de ≥ 2 la momentul inițial.

Rezultatele privind eficacitatea la populația ITT, care a inclus toți pacienții randomizați, sunt prezentate mai jos. Îmbunătățirile SFP și RRO au fost în favoarea nirogacestat indiferent de caracteristicile inițiale, inclusiv localizarea tumorii și tipul tratamentelor anterioare.

Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu tumori desmoide RECIST 1.1 în progresie

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Supraviețuirea fără progresie		
Numărul (%) de pacienți cu eveniment	12 (17)	37 (51)
Progresia radiografică ^a	11 (16)	30 (42)
Progresia clinică ^a	1 (1)	6 (8)
Deces	0	1 (1)
Mediană (luni) (95% ÎI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4, NR)
Risc relativ (95% ÎI)	0,29 (0,15, 0,55)	

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Valoarea p ^c	< 0,001	
Rata de răspuns obiectiv ^a		
RRO, n (%)	29 (41)	6 (8)
95% Î ^d	(29,8, 53,8)	(3,1, 17,3)
RC	5 (7)	0
RP	24 (34)	6 (8)
valoarea p ^e	< 0,001	

Abrevieri: Î: interval de încredere; CR: răspuns complet; RRO: rata de răspuns obiectiv; PR: răspuns parțial; NR: Neatins

^a Evaluat prin revizuire centralizată independentă în regim orb.

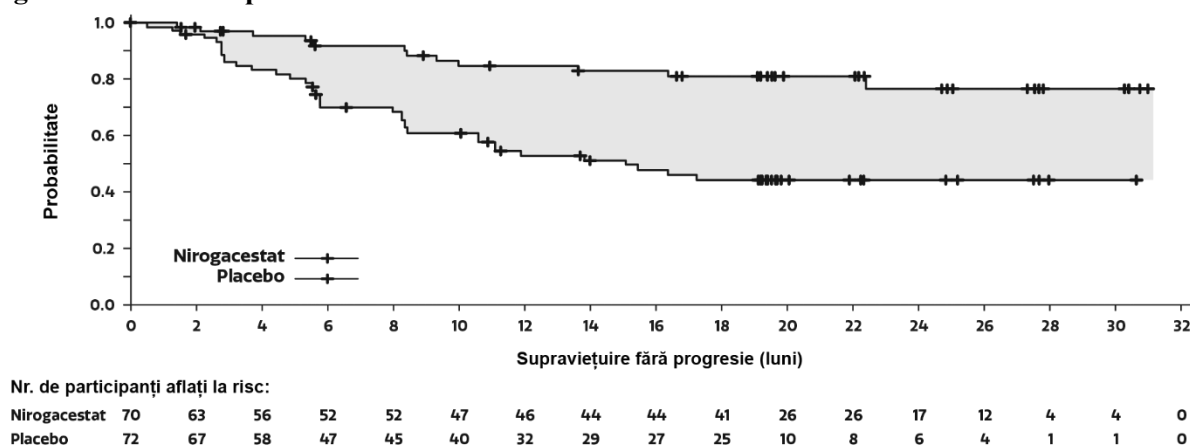
^b Obținut prin utilizarea metodologiei Kaplan-Meier.

^c Valoarea p a fost obținută în urma unui test log-rank stratificat unilateral.

^d Obținut utilizând metoda exactă bazată pe distribuția binomială.

^e Valoarea p a fost obținută în urma unui test Cochran-Mantel-Haenszel bilateral.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SFP



Notă: Mediana și intervalele de încredere de 95% au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier. Din cauza numărului scăzut de evenimente în brațul cu nirogacestat, estimarea Kaplan-Meier a timpului median până la progresie nu a putut fi estimată.

Rezultatele din raportările pacienților

Rezultatele SFP au fost susținute de schimbarea față de valoarea inițială a celei mai mari dureri raportate de pacienți, favorizând brațul cu nirogacestat la ciclul 10 (-1,6 vs -0,2; diferența medie LS: -1,3; Interval de încredere 95%: de la -2,1 la -0,6; $p < 0,001$).

Copiii și adolescenții

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ogsiveo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul sarcomului țesuturilor moi. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile maxime de nirogacestat sunt atinse la aproximativ 1,5 ore după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută a nirogacestatului în urma administrării orale este de aproximativ 19,2% (Interval: 16,2%-24,3%).

Distribuție

Raportul sânge-plasmă al nirogacestatului este estimat la aproximativ 0,5 la om. Legarea de proteinele serice este de aproximativ 99,6% *in vitro*. Nirogacestatul este foarte legat atât de albumina serică umană, cât și de glicoproteina α 1 acidă, dar cu o afinitate mai mare pentru glicoproteina α 1 acidă. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul aparent de distribuție a nirogacestatului administrat oral la pacienții cu tumori desmoide a fost estimat la 1430 l.

Metabolizare

Nirogacestatul este metabolizat extensiv, în principal de către CYP3A4. Cunoștințele cu privire la metabolii majori sau activi *in vivo* sunt incomplete din cauza limitărilor de detectare a metabolizilor ne-radiomarcați. Au fost detectați numeroși metabolii minori în circulație și în excreții.

Eliminare

După o singură doză orală de nirogacestat radiomarcant la subiecți sănătoși, aproximativ 65% din doză este recuperată în termen de 13 zile de la administrare; 38% este eliminată în fecale, 17% este eliminată în urină iar 10% din marcajul recuperat este găsit în aerul expirat. Nirogacestatul neschimbat în urină reprezintă mai puțin de 0,01% și în fecale mai puțin de 0,5% din doza administrată.

Analiza farmacocinetică a populației în populația cu tumori desmoide estimează un timp de înjumătățire aparent prin eliminare terminală de aproximativ 23 de ore. Clearance-ul sistemic oral aparent este de aproximativ 45 l/oră.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la nirogacestat crește odată cu escaladarea dozelor unice și repetate, cu creșteri proporționale în intervalul de dozare de 50-150 mg.

Starea de echilibru este atinsă în aproximativ 7 zile de administrare repetată. Analiza farmacocinetică a populației estimează un raport de acumulare de aproximativ 1,5 la pacienții cu tumori desmoide.

Grupe speciale de populație

Efecte insuficienței hepatice

Farmacocinetica nirogacestatului a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică (IH) moderată pe baza clasificării Child-Pugh. Expunerea totală la nirogacestat (ASC) nu a fost afectată de insuficiența hepatică moderată, dar expunerea maximă (C_{max}) a fost redusă cu 28% cu un volum de distribuție mai mare și un timp de înjumătățire mai lung.

Efecte insuficienței renale

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii nirogacestatului nu au fost evaluate într-un studiu clinic dedicat. Într-un model PopPK, nu a fost observată nicio relație semnificativă clinic între testele funcției renale și farmacocinetica nirogacestatului. Au existat doi subiecți cu insuficiență renală ușoară și, respectiv, moderată, din 335 de subiecți incluși în analiza PopPK. Niciun subiect cu insuficiență renală severă nu a fost inclus în analiza PopPK.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doze repetate la șobolan și câine, majoritatea toxicităților au fost asociate cu inhibarea secretației gamma. Efectele au inclus atrofia ovariană, modificări ale ciclului estral, scăderea celularității în țesutul limfoid asociat intestinului și scăderea celularității ganglionilor limfatici mezenterici. În studiul la șobolan, a fost observată îngroșarea plăcii de creștere. În plus, toate nivelurile de dozare evaluate în studiul la șobolan au prezentat nefropatie cronică progresivă, fosfolipidoză pulmonară și necroză a glandelor salivare într-o manieră dependentă de doză. În studiul la câine, efectele legate de tratament au fost prezente la nivelul intestinelor, splinei, vezicii biliare, ficatului, rinichilor, testiculelor și ovarelor. Descoperirile la nivel intestinal și hepatic au fost asociate cu inflamația generalizată și cu modificările patologice clinice asociate la majoritatea câinilor. Nu a fost identificat un NOAEL în studiile de toxicitate orală pe 3 luni la șobolan sau câine. Cea mai mică doză în studiul la șobolan a fost de 5 mg/kg/zi (doză echivalentă cu 50 mg/zi la om), iar la câine cea mai mică doză a fost de 2 mg/kg/zi (doză echivalentă cu 70 mg/zi la om). Expunerile sistemice au fost, de asemenea, sub expunerile sistemice la om (ASC) în cazul administrării a 150 mg BID de nirogacestat.

Carcinogenitate

Semnalizarea Notch pare să aibă atât o funcție oncogenă, cât și o funcție supresoare de tumori. Potențialul carcinogen al nirogacestatului a fost evaluat într-un studiu de 6 luni pe șoareci transgenici rasH2. La doze de până la 100 mg/kg/zi s-a observat o incidență crescută a hemangiosarcomului. La 100 mg/kg/zi, expunerile sistemice (ASC) au fost inferioare (de 0,2 ori) celor de la oamenii cărora li s-au administrat 150 mg BID nirogacestat. Potențialul carcinogenic la șobolani nu a fost evaluat.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Nirogacestat a redus indicii de fertilitate atât la șobolanii masculi, cât și la șobolanii femele, ceea ce s-a corelat cu atrofia ovariană, reducerea greutateii testiculelor, scăderea motilității spermei și efecte asupra morfologiei spermei. În plus, a avut loc pierdere embrionară timpurie în studiile de fertilitate. Într-un studiu preliminar privind dezvoltarea embrio-fetală, nirogacestatul a indus pierderi embrionare semnificative și legate de doză, resorbții precoce și scăderea greutateii fetale la embrionii supraviețuitori. Aceste efecte au apărut la 20 mg/kg/zi, rezultând expuneri sistemice inferioare (de aproximativ 0,45 ori) expunerilor la om după administrarea de nirogacestat la 150 mg BID (vezi pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Amidon glicolat de sodiu
Stearat de magneziu

Învelișul comprimatului

Copolimer de macrogol polivinil grefat cu alcool (E 1209)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Glicerol monocaprilocat tip 1/mono/digliceride (E471)
Alcool polivinilic - parțial hidrolizat (E1203)
Lac de aluminiu galben nr. 6 /galben amurg FCF FD&C (E110)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate

Flacon din HDPE securizat împotriva deschiderii de către copii și sigiliu aplicat prin inducție care conține 120 sau 180 de comprimate.

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate

Blistere transparente din PVC/PVDC cu închidere din aluminiu conținând 14 comprimate. Un ambalaj conține 56 de comprimate în 4 blistere.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

EU/1/25/1932/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 August 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de punerea pe piață a Ogsiveo (nirogacestat) în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de introducere pe piață (DAPP) trebuie să ajungă la un acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra mijloacelor de comunicare, modalităților de distribuire și oricăror alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop minimizarea expunerii intrauterine la Ogsiveo (nirogacestat) și a riscului potențial ulterior de toxicitate embrionară și fetală.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Ogsiveo (nirogacestat) este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se preconizează că vor prescrie sau pacienții care se preconizează că vor utiliza Ogsiveo (nirogacestat) au acces la/primesc următoarele materiale educaționale:

- Material educațional pentru medici
- Card pentru pacienți

Material educațional pentru medici:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății:
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente-cheie:
 - Nirogacestat poate provoca leziuni embrio-fetale, inclusiv pierderea fătului, atunci când este administrat la femei gravide.
 - Nirogacestat este contraindicat la femeile gravide și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive foarte eficiente.
 - Înainte de începerea tratamentului cu nirogacestat trebuie efectuat un test de sarcină și acesta trebuie să fie negativ.
 - Femeile aflate la vârsta fertilă, care primesc nirogacestat trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu nirogacestat și timp de 1 săptămână după ultima doză de nirogacestat.
 - Administrarea nirogacestatului poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.
 - Pacientele trebuie sfătuite să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă (cum ar fi un dispozitiv intrauterin) sau două metode contraceptive complementare, incluzând o metodă de barieră.
 - Pacientele de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la riscul potențial de afectare embrio-fetală și la utilizarea măsurilor contraceptive adecvate înainte de începerea tratamentului cu nirogacestat.
 - Testarea pentru sarcină în timpul tratamentului cu nirogacestat trebuie luată în considerare pentru femeile aflate la vârsta fertilă care prezintă amenoree.
 - Pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin având potențial fertil, care primesc nirogacestat trebuie sfătuiți să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu nirogacestat și timp de 1 săptămână după ultima doză de nirogacestat.
 - Pacientele trebuie sfătuite să își anunțe imediat medicul dacă suspectează că sunt gravide.
 - Pacientelor trebuie să li se înmâneze cardul pentru pacient.

Card pentru pacient:

- Cardul pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente cheie:
 - Nirogacestatul poate provoca leziuni embrio-fetale, inclusiv pierderea fătului, atunci când este utilizat în timpul sarcinii.
 - Pacienții care sunt femei aflate la vârsta fertilă și pacienții de sex masculin cu parteneri femei având potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente în timpul tratamentului cu nirogacestat și timp de 1 săptămână după ultima doză.
 - Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă sau un bărbat având o parteneră care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă (cum ar fi

un dispozitiv intrauterin) sau două metode contraceptive complementare, incluzând o metodă de barieră.

- Dacă suspectați că ați putea fi gravidă în timpul tratamentului cu nirogacestat, contactați imediat medicul oncolog curant. Dacă sunteți gravidă, nu trebuie să luați nirogacestat.

- Obligația de a lua măsuri post-autorizare

DAPP va finaliza, în termenul stabilit, următoarea măsură:

Descriere	Data limită
Solicitantul trebuie să elaboreze măsuri eficiente (adică o formulare optimizată, un proces de fabricație și/sau o strategie de control) pentru a se asigura că suma impurităților ASYM-136911 și ASYM-136912 nu depășește limita AI de 1,5 µg/zi pe toată durata de valabilitate și să depună variația corespunzătoare pentru a pune în aplicare modificarea (modificările) și a îndeplini limita de specificație la eliberare și pe durata de valabilitate la maximum 1,5 µg/zi în produsul finit.	Q3 2027
Trebuie prezentat un raport privind progresele înregistrate.	Q3 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate
nirogacestat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 50 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben amurg FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

120 de comprimate filmate

180 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se înghiți întregi. A nu se rupe, mesteca sau zdrobi.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1932/001 120 comprimate filmate
EU/1/25/1932/002 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ogsiveo 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ogsiveo 50 mg comprimate
nirogacestat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține nirogacestat 50 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și E110, consultați prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimat
120 comprimate
180 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală. A se înghiți întregi.
A nu se rupe, mesteca sau zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SpringWorks Therapeutics

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1932/001 120 comprimate filmate

EU/1/25/1932/002 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate
nirogacestat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 100 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben amurg FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi. A nu se rupe, mesteca sau zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1932/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ogsiveo 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate
nirogacestat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate
nirogacestat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 150 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și galben amug FCF (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
56 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se înghiți întregi. A nu se rupe, mesteca sau zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1932/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ogsiveo 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate
nirogacestat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate
Ogsiveo 100 mg comprimate filmate
Ogsiveo 150 mg comprimate filmate
nirogacestat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau sistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ogsiveo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ogsiveo
3. Cum să luați Ogsiveo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ogsiveo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ogsiveo și pentru ce se utilizează

Ogsiveo este un medicament care conține substanța activă nirogacestat, care inhibă o proteină numită gamma-secretază. Inhibitorii gamma-secretazei tratează cancerul prin oprirea activității anumitor proteine care sunt implicate în creșterea celulelor canceroase.

Ogsiveo se utilizează la adulți pentru tratamentul tumorilor desmoide progresive (tumori ale țesuturilor moi care se formează în țesutul fibros (conjunctiv), de obicei la nivelul brațelor, picioarelor sau abdomenului, care nu se răspândesc în alte zone). Se utilizează la adulții care necesită tratament cu un medicament administrat pe cale orală sau prin injecție (terapie sistemică).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ogsiveo

Nu luați Ogsiveo:

- Dacă sunteți alergic la nirogacestat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Dacă sunteți gravidă (vezi pct. Sarcina de mai jos)
- Dacă puteți rămâne gravidă și nu utilizați metode contraceptive foarte eficiente (vezi pct. Contracepția la bărbați și femei de mai jos).
- Dacă alăptați (vezi pct. Alăptarea de mai jos).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții în timpul tratamentului cu Ogsiveo (vezi și pct. 4: Reacții adverse posibile).

- **Dacă aveți diaree severă sau diaree care durează mai mult de două zile** și nu răspunde la tratament, încetați imediat administrarea medicamentului și solicitați sfatul medicului. Medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Ogsiveo până când simptomele dumneavoastră se ameliorează, vă poate prescrie alte medicamente, poate reduce doza sau vă poate recomanda să beți mai multe lichide.
- **Dacă aveți o erupție trecătoare pe piele**, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât mai curând posibil. Medicul dumneavoastră vă poate da un medicament pentru tratarea acestora, poate întrerupe tratamentul cu Ogsiveo sau poate micșora doza.
- **Probleme ovariene.** Este posibil să prezentați simptome precum bufeuri, transpirații nocturne, uscăciune vaginală și modificări ale ciclului menstrual, inclusiv menstruație neregulată sau absența menstruației. Aceste reacții adverse au dispărut la majoritatea femeilor în timp ce se aflau încă sub tratament și la toate femeile care au încetat să ia Ogsiveo.

Examinări:

- Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica electroliții (sărurile) și funcția hepatică în timpul tratamentului.

Cancere de piele. Anumite tipuri de cancer de piele, denumite carcinom bazocelular și carcinom cu celule scuamoase, au fost raportate la pacienții care iau Ogsiveo. Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze examinări regulate ale pielii în timpul tratamentului cu Ogsiveo. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți leziuni cutanate noi sau care se modifică, cum ar fi o umflătură mică de culoare albă sau de culoarea pielii, o pată roșie solzoasă, o rană deschisă sau un neg care poate forma cruste sau sângera ușor.

Copii și adolescenți

Nu administrați Ogsiveo copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această populație. Ogsiveo poate fi dăunător pentru creșterea osoasă la copiii aflați în creștere.

Ogsiveo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv remedii din plante, în timp ce primiți tratament cu Ogsiveo.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Claritromicină, eritromicină - utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- Itraconazol, ketoconazol, fluconazol - utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice grave
- Ciclosporină, tacrolimus - utilizată în prevenirea rejecției de transplant
- Fostamatinib - utilizat pentru tratarea numărului scăzut de trombocite din sânge
- Ritonavir, atazanavir, efavirenz și etravirină - utilizate pentru tratarea infecțiilor cu HIV/SIDA
- Diltiazem - utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale și a durerii în piept
- Agenți contraceptivi hormonalți (medicamente pentru controlul nașterilor) (vezi secțiunea Contracepția la bărbați și femei de mai jos)
- Rifampicină - utilizată pentru tratamentul tuberculozei (TB) și al altor infecții bacteriene
- Carbamazepină, fenitoină, fenobarbital - utilizate în tratamentul epilepsiei

- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) o plantă medicinală care se utilizează împotriva depresiei
- Midazolam - utilizat pentru anestezie, sedare sau pentru a reduce anxietatea
- Digitoxină, dofetilidă - utilizate pentru tratarea afecțiunilor cardiace sau corectarea bătailor neregulate ale inimii
- Warfarină - utilizată pentru a subția sângele
- Antiacide (medicamente cu acțiune rapidă care conțin minerale precum calciu, magneziu, aluminiu sau bicarbonat, care neutralizează aciditatea din stomac) Aceste medicamente pot interfera cu absorbția Ogsiveo și pot reduce eficacitatea acestuia. Luați Ogsiveo cu 2 ore înainte sau 2 ore după administrarea antiacidului.
- Blocante H₂ (cum ar fi famotidina și cimetidina) și inhibitori ai pompei de protoni (cum ar fi omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol și rabeprazol) - utilizați pentru a reduce aciditatea din stomac. Aceste medicamente pot interfera cu absorbția Ogsiveo și pot reduce eficacitatea acestuia, prin urmare nu trebuie să le luați în timpul tratamentului cu Ogsiveo.

Ogsiveo împreună cu alimente și băuturi

Evitați să consumați grapefruit și suc de grapefruit atunci când luați Ogsiveo, deoarece acesta poate crește probabilitatea și/sau severitatea reacțiilor adverse.

Sarcina

- Nu luați Ogsiveo dacă sunteți gravidă. Dacă puteți rămâne gravidă, medicul dumneavoastră va verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu Ogsiveo. De asemenea, veți face teste de sarcină în timpul tratamentului dacă nu mai aveți menstruație sau dacă aveți sângerări menstruale neobișnuite. Dacă bănuiți că sunteți gravidă, informați imediat medicul sau asistenta medicală. Dacă sunteți gravidă, trebuie să încetați să luați Ogsiveo. Ogsiveo poate dăuna fătului dacă este administrat în timpul sarcinii.

Contracepția la bărbați și femei

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă sau un bărbat având o parteneră care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați cel puțin o metodă contraceptivă foarte eficientă (cum ar fi un dispozitiv intrauterin) sau două metode contraceptive complementare, incluzând o metodă de barieră (cum ar fi prezervative în combinație cu spermicid) în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză. Discutați cu furnizorul dumneavoastră de servicii medicale despre metodele contraceptive care ar putea fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

- Nu se cunoaște dacă Ogsiveo trece în laptele matern. Nu alăptați în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Fertilitatea

- Pe baza constatărilor din studiile pe animale, Ogsiveo poate afecta fertilitatea feminină și masculină. Nu există date privind fertilitatea la om.

Femeile care pot rămâne gravide nu trebuie să doneze ovule (ovocite) în timpul tratamentului și timp de 1 săptămână după ultima doză de Ogsiveo.

Bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Ogsiveo și timp de 1 săptămână după ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ogsiveo nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; cu toate acestea, deoarece pot apărea oboseală și amețeli la pacienții care iau nirogacestat, fiți prudent dacă prezentați aceste reacții adverse.

Ogsiveo conține lactoză

Ogsiveo conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului înainte de a lua acest medicament.

Ogsiveo conține sodiu

Fiecare comprimat filmat conține mai puțin de 23 mg sodiu (principală componentă a sării de bucătărie/sării de masă). Aceasta înseamnă că Ogsiveo, în principiu, nu conține sodiu.

Ogsiveo conține galben amurg FCF (E 110)

Ogsiveo conține galben amurg FCF (E 110), care poate cauza reacții alergice.

3. Cum să luați Ogsiveo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult trebuie să luați

Doza recomandată este de 150 mg de două ori pe zi, o doză dimineața și o doză seara.

Administrarea Ogsiveo

- Luați comprimatul întreg.
- Nu rupeți, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatul. Comprimatul pot fi luat cu sau fără alimente.
- Nu consumați grapefruit sau suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Ogsiveo.
- Dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat să luați medicamente antiacide, luați Ogsiveo cu 2 ore înainte sau 2 ore după administrarea medicamentului antiacid (vezi secțiunea 2 „Ogsiveo împreună cu alte medicamente”).

Dacă luați mai mult Ogsiveo decât trebuie

Dacă ați luat mai mult comprimate decât trebuie, adresați-vă imediat medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să luați Ogsiveo

Săriți peste doza uitată și luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

- **Dacă aveți diaree severă sau diaree care durează mai mult de două zile și nu răspunde la tratament, întrerupeți administrarea medicamentului și solicitați imediat sfatul medicului.** Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane). aflate la vârsta fertilă
- **Dacă aveți erupții pe piele, mici noduli dureroși în zona inghinală, axile, fese sau sub sâni sau coșuri în jurul rădăcinii firelor de păr, informați medicul sau asistenta medicală cât mai curând posibil.** Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna din următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- greață
- afte sau dureri în gură (stomatită)
- xerostomie
- xerosis
- mâncărimi (prurit)
- erupții pe piele
- căderea părului (alopecie)
- inflamație a foliculilor de păr (foliculită)
- valori scăzute de fosfatului (hipofosfatemie) și potasiului (hipokalemie) evidențiate la analizele de sânge
- dureri de cap
- amețeli
- modificări ale valorilor proteinelor (proteinurie) și zahărului din urină (glicozurie)
- scăderea numărului unui tip de celule albe sanguine (eozinofilie)
- valori de laborator anormale pentru funcția ficatului (alanin aminotransferaza (ALT) crescută, aspartat aminotransferaza (AST) crescută)
- probleme ovariene, cum ar fi bufeuri, transpirații nocturne, uscăciune vaginală și modificări ale ciclului menstrual, inclusiv menstruații neregulate sau absența menstruației (toxicitate ovariană).
- tuse
- infecții ale tractului respirator superior (nas și gât) (infecții ale căilor respiratorii superioare)
- dificultăți de respirație (dispnee)
- sângerări nazale (epistaxis)
- oboseală (extenuare)
- simptome asemănătoare gripei (boală de tip gripal)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- afecțiune dureroasă a pielii care provoacă umflături și abcese în zonele cu glande sudoripare, cum ar fi zona inghinală și axilele (hidradentită)
- cancer de piele (carcinom bazocelular, carcinom cu celule scuamoase). Simptomele pot fi reprezentate de o mică umflătură albă sau de culoarea cărnii, o pată roșie solzoasă, o rană deschisă sau un neg care poate face cruste sau poate sângera cu ușurință. probleme de rinichi (tulburare tubulară renală)
- fractură osoasă

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ogsiveo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați acest medicament la temperaturi sub 25 °C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ogsiveo

Substanța activă este nirogacestat (ca dihidrobromură de nirogacestat).

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 50 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 100 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține nirogacestat 150 mg (sub formă de dihidrobromură de nirogacestat).

Celelalte ingrediente sunt:

Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, amidon glicolat de sodiu și stearat de magneziu.

Învelișul comprimatului: Copolimer de macrogol polivinil grefat cu alcool (E 1209), talc (E553b), dioxid de titan (E171), glicerol monocaprilcaprat tip 1/mono/digliceride (E471), alcool polivinilic - parțial hidrolizat (E1203), lac de aluminiu galben nr. 6 /galben amurg FCF FD&C (E110), oxid galben de fer (E172)

Vezi pct. 2 „Ogsiveo conține lactoză, sodiu și galben sunset”.

Cum arată Ogsiveo și conținutul ambalajului

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate

Ogsiveo 50 mg comprimate filmate sunt rotunde, de culoare portocalie, având ștanțat textul „50” pe o față și au 8 mm în diametru. Comprimatele sunt livrate în flacon din HDPE securizat împotriva deschiderii de către copii și sigiliu aplicat prin inducție care conține 120 sau 180 de comprimate.

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate / Ogsiveo 150 mg comprimate filmate

Ogsiveo 100 mg comprimate filmate sunt rotunde, de culoare portocaliu deschis, având marcat textul „100” pe o față și au 10 mm în diametru.

Ogsiveo 150 mg comprimate filmate sunt ovale, de culoare galben-portocaliu, având marcat textul „150” pe o față și au mărimea de 8,5 x 17,5 mm.

Comprimatele sunt furnizate în cutii de carton conținând 56 de comprimate filmate în blistere transparente din PVC/PVDC conținând 14 comprimate per blister.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producător

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

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

Acest prospect a fost aprobat în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>