

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety
Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety
Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 57,8 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje farbivo žltá SY (E 110).

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 115,7 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje farbivo žltá SY (E 110).

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 173,5 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta obsahuje farbivo žltá SY (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety

Okrúhle, bikonvexné, oranžové filmom obalené tablety s priemerom 8 mm, s vyrazeným "50" na jednej strane.

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety

Okrúhle, svetlooranžové filmom obalené tablety s priemerom 10 mm, s vyrazeným "100" na jednej strane.

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety

Oválne, žltlooranžové filmom obalené tablety so šírkou 8,5 mm, dĺžkou 17,5 mm, s vyrazeným "150" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ogsiveo je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s progredujúcimi desmoidnými nádormi, ktorí vyžadujú systémovú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Ogsiveom má začať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 150 mg lieku Ogsiveo dvakrát denne, jedna dávka ráno a jedna večer. Táto dávka sa nemá prekročiť.

Dĺžka liečby

Liečba liekom Ogsiveo má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka Ogsivea, pacienti nemajú užít ďalšiu dávku. Pacienti majú užít nasledujúcu predpísanú dávku.

Úpravy dávky v prípade nežiaducich reakcií

Odporúčané úpravy dávky pri vybraných nežiaducich reakciách sú uvedené v tabuľke 1.

V prípade iných závažných nežiaducich reakcií alebo život ohrozujúcich reakcií sa má liečba liekom Ogsiveo prerušiť, kým sa nežiaduca reakcia nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskový stav. Ogsiveo sa má znovu nasadiť iba v dávke 100 mg dvakrát denne a len po dôkladnom zvážení potenciálneho prínosu a pravdepodobnosti opakovania nežiaducej reakcie. V prípade opakovaného výskytu závažnej alebo život ohrozujúcej nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení zníženej dávky sa má liečba liekom Ogsiveo trvalo ukončiť.

Úpravy dávky sa majú vykonať, ak sa u pacientov vyskytnú nasledovné nežiaduce reakcie (stupne závažnosti na základe kritérií všeobecnej terminológie pre nežiaduce príhody):

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávkovania pri nežiaducich reakciách u pacientov liečených Ogsiveom

Nežiaduca reakcia	Odporúčaná akcia
Hnačka	
Hnačka 3. stupňa pretrvávajúca ≥ 3 dni napriek maximálnej liečbe	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa stav nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskovú hodnotu, potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
Kožné reakcie	
Folikulitída 3. stupňa	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa stav nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskovú hodnotu, potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
Makulopapulózna vyrážka 3. stupňa	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa stav nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskovú hodnotu, potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
Hidradenitída 3. stupňa	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa stav nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskovú hodnotu,

Nežiaduca reakcia	Odporúčaná akcia
	potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
Poruchy elektrolytov	
Hypofosfatémia 3. stupňa pretrvávajúca ≥ 7 dní napriek maximálnej substitučnej liečbe	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa stav nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskovú hodnotu, potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
Hypokaliémia 3. stupňa napriek maximálnej substitučnej liečbe	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa stav nezlepší na stupeň ≤ 1 alebo na východiskovú hodnotu, potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
Poruchy funkcie pečene	
ALT alebo AST ≥ 3 až 5-násobok ULN	Liečba liekom Ogsiveo má byť prerušená, kým sa ALT, AST alebo obe nezlepšia na < 3 -násobok ULN alebo na východiskové hodnoty, potom môže byť liečba obnovená v dávke 100 mg dvakrát denne.
ALT alebo AST > 5 -násobok ULN	Liek Ogsiveo musí byť natrvalo vysadený.
Iné nežiaduce reakcie	
Anafylaxia alebo iná závažná hypersenzitívna reakcia	Liek Ogsiveo musí byť natrvalo vysadený.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a viac sa neodporúča úprava dávky. Klinické údaje o pacientoch vo veku 65 rokov a viac sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča úprava dávky. Podávanie sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča úprava dávky. Podávanie sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ogsivea u detí vo veku od 2 do 18 rokov neboli stanovené. Ogsiveo sa nemá používať u detí od narodenia do veku menej ako 2 roky z dôvodu možného rizika súvisiaceho so štrukturálnym a funkčným rastom. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Ogsiveo je na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa nesmú lámať, žuvať ani drviť, pretože v súčasnosti nie sú dostupné údaje, ktoré by podporovali iné spôsoby podávania..

Počas užívania Ogsivea sa pacienti majú vyhýbať konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6)

- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hnačka

U pacientov liečených nirogacestatom bola hlásená hnačka (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých sa počas liečby nirogacestatom vyskytne hnačka, majú byť monitorovaní a liečení pomocou liekov proti hnačke. Pri hnačke 3. stupňa, ktorá pretrváva ≥ 3 dni napriek maximálnej medikamentóznej liečbe, sa má podávanie nirogacestatu prerušiť až do ustúpenia hnačky na stupeň ≤ 1 alebo východiskový stav, potom sa má liečba znovu začať v dávke 100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

U pacientov liečených nirogacestatom boli hlásené kožné reakcie, vrátane makulopapulóznej vyrážky, folikulitídy a hidradenitídy (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť počas liečby monitorovaní kvôli výskytu kožných reakcií a liečení podľa klinickej indikácie. Pri kožných reakciách 3. stupňa sa má podávanie nirogacestatu prerušiť až do ich ústupu na stupeň ≤ 1 alebo na východiskový stav, potom sa má liečba znovu začať v dávke 100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Ovariálna toxicita

U pacientok vo fertilnom veku liečených nirogacestatom bola hlásená ovariálna toxicita (pozri časť 4.8). Ovariálna toxicita, identifikovaná na základe abnormálnych hladín reprodukčných hormónov alebo príznakov perimenopauzy, bola hlásená u 75 % žien v reprodukčnom veku liečených nirogacestatom, v štúdií DeFi. U 79 % týchto pacientok bola počas liečby hlásená úprava ovariálnej toxicity. Následné informácie sú dostupné pre všetky okrem dvoch z celkového počtu 27 pacientok; po ukončení liečby bola ovariálna toxicita hlásená ako upravená u všetkých žien vo fertilnom veku, pre ktoré sú dostupné údaje (pozri časť 4.8). Účinky nirogacestatu na fertilitu u ľudí nie sú známe. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách môže byť fertilita u žien narušená. Ženy vo fertilnom veku majú byť pred začatím liečby nirogacestatom poučené o riziku ovariálnej toxicity. U pacientok je potrebné sledovať zmeny v pravidelnosti menštruačného cyklu alebo vývoj symptómov deficitu estrogénu, vrátane návalov tepla, nočného potenia a vaginálnej suchosti.

Poruchy elektrolytov

U pacientov liečených nirogacestatom boli hlásené poruchy elektrolytovej rovnováhy, vrátane hypofosfatémie a hypokaliémie (pozri časť 4.8). Hladiny fosfátov a draslíka by sa mali pravidelne monitorovať a podľa potreby dopĺňať. Pri hypofosfatémii 3. stupňa pretrvávajúcej ≥ 7 dní napriek maximálnej substitučnej terapii sa má podávanie nirogacestatu prerušiť až do upravenia na stupeň ≤ 1 alebo východiskovú hodnotu, potom sa má liečba znovu začať v dávke 100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2). Pri hypokaliémii 3. stupňa akéhokoľvek trvania, napriek maximálnej substitučnej liečbe, sa má podávanie nirogacestatu prerušiť až do upravenia na stupeň ≤ 1 alebo východiskovú hodnotu, potom sa má liečba znovu začať v dávke 100 mg dvakrát denne (pozri časť 4.2).

Poruchy pečene

U pacientov dostávajúcich nirogacestat boli hlásené zvýšené hladiny ALT alebo AST (pozri časť 4.8). Testy pečeňových funkcií by sa mali pravidelne monitorovať. V prípade, že ALT alebo AST dosiahnu ≥ 3 až 5-násobok ULN (*upper limit of normal*, hornej hranice normy) sa má liečba nirogacestatom prerušiť až do poklesu ALT, AST alebo oboch parametrov na < 3 -násobok ULN alebo na východiskové hodnoty, potom sa má liečba znovu obnoviť v dávke 100 mg dvakrát denne. Ak ALT alebo AST presiahnu > 5 -násobok ULN, liečba nirogacestatom sa má natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Nemelanómové nádory kože

U pacientov užívajúcich nirogacestat boli hlásené nemelanómové nádory kože (bazocelulárny karcinóm a spinocelulárny karcinóm) (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby nirogacestatom a pravidelne počas liečby sa majú vykonávať kožné vyšetrenia. Prípady majú byť manažované v súlade s klinickou praxou a pacienti môžu pokračovať v liečbe nirogacestatom bez potreby úpravy dávky.

Embryo-fetálna toxicita – Antikoncepcia u mužov a žien

Nirogacestat môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva tehotnej žene (pozri časti 4.6 a 5.3). Pacienti majú byť poučení o možnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku musia mať pred začatím liečby nirogacestatom tehotenský test s negatívnym výsledkom. Počas liečby nirogacestatom je u žien vo fertilnom veku s amenoreou potrebné zvážiť opakované testovanie na tehotenstvo. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby nirogacestatom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky používať vysoko účinné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby okamžite informovali svojho lekára v prípade potvrdeného alebo predpokladaného tehotenstva, a v prípade potvrdeného tehotenstva musia liečbu nirogacestatom ukončiť.

Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku majú byť poučení, aby počas liečby nirogacestatom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky používali vysoko účinné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu (pozri časti 2 a 6.1). Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú tento liek užívať.

Tento liek obsahuje farbivo žltá SY (E110) (pozri časti 2 a 6.1), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Každá filmom obalená tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate je bez sodíka (pozri časť 6.1).

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Nirogacestat je primárne metabolizovaný CYP3A4 a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp).

Látky, ktoré môžu zvyšovať sérové koncentrácie nirogacestatu

Účinok stredne silných a silných inhibítorov CYP3A4

V klinickej štúdii súbežné podávanie itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A4 a inhibítor P-gp) zvýšilo C_{max} nirogacestatu 2,5-násobne a AUC 8,2-násobne. Očakáva sa, že súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 taktiež povedie ku klinicky významnému zvýšeniu expozície.

Súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. klaritromycín, perorálny ketokonazol, itrakonazol) a stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. erytromycín a flukonazol) sa preto neodporúča.

Je potrebné zvážiť súbežné podávanie alternatívnych liekov, ktoré nemajú žiadny alebo len minimálny inhibičný účinok na CYP3A4. Ak nie sú dostupné terapeutické alternatívy, podávanie lieku Ogsiveo sa má počas obdobia podávania silného alebo stredne silného inhibítora CYP3A4 okamžite prerušiť.

Pacienti sa majú počas liečby Ogsiveom vyhýbať konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy, pretože obsahujú inhibítory CYP3A4 (pozri časť 4.2).

Látky, ktoré môžu znižovať sérové koncentrácie nirogacestatu

Účinok silných a stredne silných induktorov CYP3A4

Účinky induktorov CYP3A4 na expozíciu nirogacestatu neboli v klinickej štúdii hodnotené. Predpokladá sa však, že stredne silné a silné induktory povedú ku klinicky významnému zníženiu expozície nirogacestatu, čo by mohlo viesť k zníženiu účinnosti liečby. Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) a stredne silných induktorov CYP3A4 (napr. efavirenz a etravirín) sa preto neodporúča. U pacientov, u ktorých je indikované podávanie induktorov CYP3A4, by sa mali zvoliť alternatívne lieky s nižším indukčným potenciálom enzýmov.

Účinok látok redukujúcich kyseliny

Rozpustnosť nirogacestatu je závislá od pH, pričom pri pH vyššom ako 6,0 dochádza k výraznému zníženiu jeho rozpustnosti. Účinky látok znižujúcich kyslosť žalúdka (t.j. antagonistov H_2 -receptorov, inhibítorov protónovej pumpy a antacid) na expozíciu nirogacestatu neboli v klinickej štúdii hodnotené, avšak súbežné podávanie týchto liečiv môže znížiť biologickú dostupnosť nirogacestatu. Súbežné užívanie Ogsivea s inhibítormi protónovej pumpy a H_2 blokátormi sa neodporúča. Ak sa však súbežnému podávaniu látok redukujúcich kyseliny nedá vyhnúť, Ogsiveo sa môže užiť s časovým odstupom od antacid, a to buď 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní antacida.

Účinky nirogacestatu na farmakokinetiku iných liekov

Substráty CYP

V štúdii liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov sa hodnotil účinok viacnásobných dávok nirogacestatu v dávke 95 mg raz denne na expozíciu midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4. Výsledkom bolo 1,3-násobné zvýšenie C_{max} midazolamu a 1,6-násobné zvýšenie AUC midazolamu. Účinok klinickej dávky nirogacestatu (150 mg dvakrát denne) na expozíciu midazolamu nebol skúmaný a môže sa líšiť. Ogsiveo sa nemá podávať súbežne s CYP3A4 substrátmi s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporín, takrolimus, digitoxín, warfarín, karbamazepín).

Keďže sa nevykonala žiadna štúdia skúmajúca účinok nirogacestatu na expozíciu systémovo pôsobiacich steroidných kontraceptív, nie je známe, či nirogacestat znižuje účinnosť systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív. Ženy vo fertilnom veku majú používať vysoko účinné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.6).

In vitro štúdie preukázali, že nirogacestat môže indukovať CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6, a preto existuje riziko, že nirogacestat môže znižovať expozíciu substrátov týchto enzýmov. Pri súbežnom podávaní substrátov CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2B6 s Ogsiveom by mala byť posúdená možná znížená účinnosť substrátu a môže byť potrebná úprava jeho dávkovania na udržanie optimálnych plazmatických koncentrácií.

Systémy transportérov liečiv

Štúdia liekovej interakcie s jednorazovou dávkou preukázala, že nirogacestat nemá vplyv na expozíciu dabigatranu, substrátu P-gp, čo podporuje absenciu klinicky významnej inhibície P-gp nirogacestatom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku majú byť poučení, aby sa počas liečby liekom Ogsiveo vyhli počatiu (pozri časť 4.4).

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Ogsiveo a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky používať vysoko účinné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.4). Nie je známe, či nirogacestat znižuje účinnosť systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív. Pacientkam sa má odporučiť, aby počas liečby liekom Ogsiveo a ešte 1 týždeň po užití poslednej dávky lieku Ogsiveo používali aspoň jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (napríklad vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplňujúce sa formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby v prípade potvrdeného alebo predpokladaného tehotenstva okamžite informovali svojho lekára, a v prípade potvrdeného tehotenstva musia liečbu Ogsiveom ukončiť. Ženy vo fertilnom veku by počas liečby Ogsiveom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky nemali darovať vajíčka (oocyty).

Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku majú počas liečby liekom Ogsiveo a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky lieku Ogsiveo používať vysoko účinné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.4). Pacienti mužského pohlavia by počas liečby Ogsiveom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky nemali darovať spermie.

Gravidita

Na základe údajov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku, Ogsiveo môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva počas tehotenstva. Ogsiveo je kontraindikované u gravidných žien (pozri časti 4.3 a 5.3). Ženy vo fertilnom veku musia mať pred začatím liečby Ogsiveom negatívny tehotenský test. U žien vo fertilnom veku s amenoreou je počas liečby Ogsiveom potrebné zvážiť vykonávanie tehotenských testov. Pacientky majú byť poučené o potenciálnom riziku pre plod. Ak pacientka otehotnie počas užívania Ogsivea, musí sa liečba prerušiť. V štúdií DeFi bol zaznamenaný spontánny potrat u ženy, ktorá otehotnela počas užívania nirogacestatu.

Dojčenie

Nie sú dostupné údaje o prítomnosti nirogacestatu alebo jeho metabolitov v ľudskom alebo materskom mlieku zvierat, ani o jeho účinkoch na dojčené dieťa alebo na tvorbu mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa nesmú ženy počas liečby Ogsiveom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky dojčiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie fertility u ľudí neboli vykonané. Účinok Ogsivea na fertilitu u ľudí nie je známy. Na základe zistení zo štúdií na zvieratách môže byť fertilita mužov aj žien narušená (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ogsiveo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže u pacientov užívajúcich nirogacestat sa môže vyskytnúť únava a závraty (pozri časť 4.8), pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto nežiaduce reakcie, musia byť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú: hnačka (85 %), vyrážka (65 %), ovariálna toxicita u žien vo fertilnom veku (60 %), nauzea (59 %), únava (50 %), hypofosfatémia (50 %), bolesť hlavy (40 %) a stomatitída (40 %).

Najčastejšie hlásenou závažnou nežiaducou reakciou bola ovariálna toxicita (predčasná menopauza, 3 %). Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie boli hnačka (16 %) a hypofosfatémia (13 %).

Trvalé ukončenie liečby nirogacestatom v dôsledku nežiaducich udalostí sa vyskytlo u 19 % pacientov. Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby boli hnačka (5 %), ovariálna toxicita (5 %) a zvýšené hodnoty ALT (3 %).

Frekvencia prerušenia dávkovania nirogacestatu v dôsledku nežiaducich reakcií bola 59 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu dávky boli hnačka (11 %), makulopapulózna vyrážka (10 %), hypofosfatémia (6 %) a nauzea (5 %).

Frekvencia zníženia dávky nirogacestatu v dôsledku nežiaducich reakcií bola 44 %. Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k zníženiu dávky boli hnačka (9 %), makulopapulózna vyrážka (6 %), stomatitída (3 %) a hypofosfatémia (3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ak nie je uvedené inak, frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách všetkých nežiaducich udalostí identifikovaných u 88 pacientov liečených nirogacestatom v dávke 150 mg dvakrát denne počas mediánového obdobia 21,5 mesiacov v klinických štúdiách.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu v nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno určiť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Hlásené nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	Stupne 3-4
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté	Časté
	Stomatitída ^a	Veľmi časté	Časté
	Sucho v ústach	Veľmi časté	--
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^b	Veľmi časté	Časté
	Alopécia	Veľmi časté	--
	Folikulitída	Veľmi časté	Časté
	Hidradenitída	Časté	Časté
	Suchá pokožka	Veľmi časté	--
	Svrbenie	Veľmi časté	--
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Bazocelulárny karcinóm	Časté	--
	Spinocelulárny karcinóm ^c	Časté	--
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Hypokaliémia	Veľmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté	--
	Závraty	Veľmi časté	--
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Proteinúria	Veľmi časté	--
	Glykozúria	Veľmi časté	--
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Veľmi časté	--
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha renálnych tubulov	Časté	--
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Fraktúra kosti ^d	Časté	--
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie ALT	Veľmi časté	Časté
	Zvýšenie AST	Veľmi časté	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne	Stupne 3-4
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Ovariálna toxicita ^e	Veľmi časté	--
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Veľmi časté	--
	Infekcie horných dýchacích ciest ^f	Veľmi časté	--
	Dyspnoe	Veľmi časté	--
	Epistaxa	Veľmi časté	--
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté	Časté
	Ochorenie podobné chrípke	Veľmi časté	--

^a Stomatitída zahŕňa stomatitídu, ulcerácie v ústach, bolesť v ústach a orofaryngeálnu bolesť.

^b Vyrážka zahŕňa makulopapulóznu vyrážku, akneiformnú dermatitídu, vyrážku, erytematóznu vyrážku, svrbiacu vyrážku a papulóznu vyrážku.

^c Spinocelulárny karcinóm zahŕňa spinocelulárny karcinóm kože a spinocelulárny karcinóm.

^d Fraktúra kosti zahŕňa zlomeninu, zlomeninu nohy, zlomeninu ruky, zlomeninu zápästia, zlomeninu bedrového kĺbu a zlomeninu rebra.

^e Ovariálna toxicita zahŕňa zlyhanie vaječníkov, predčasnú menopauzu, amenoreu, oligomenoreu, nepravidelnú menštruáciu, dysmenoreu, silné menštruačné krvácanie, vulvovaginálnu suchosť, návaly tepla, znížené hladiny anti-Müllerian hormónu (AMH) a zvýšené hladiny folikuly-stimulujúceho hormónu (FSH).

^f Infekcie horných dýchacích ciest (URTI) zahŕňajú URTI, vírusovú URTI, akútnu sinusitídu a sinusitídu.

-- Znamená, že neboli hlásené žiadne prípady.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje popísané nižšie odrážajú výsledky randomizovanej, dvojito zaslepenej fázy 3 štúdie DeFi u pacientov s desmoidnými nádormi, liečených nirogacestatom 150 mg BID (N=69) alebo placebom (N=72) dvakrát denne.

Hnačka

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi, bola hnačka hlásená u 84 % pacientov, užívajúcich nirogacestat, v porovnaní s 35 % pacientov, ktorí dostávali placebo. U 16 % pacientov užívajúcich nirogacestat a 1 % pacientov dostávajúcich placebo sa vyskytli nežiaduce účinky 3. stupňa (pozri časť 4.4). Hnačka stupňa ≤ 2 ustúpila u 74 % pacientov, ktorí pokračovali v liečbe nirogacestatom. Medián času do prvého výskytu hnačky u pacientov užívajúcich nirogacestat bol 9 dní (rozsah 2 až 234 dní). Hnačka viedla k zníženiu dávky u 10 % pacientov a k ukončeniu liečby u 7 % pacientov užívajúcich nirogacestat.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi, boli dermatologické reakcie hlásené s vyššou incidenciou u pacientov užívajúcich nirogacestat než u tých, ktorí dostávali placebo; medzi tieto reakcie patrili makulopapulózna vyrážka (32 % vs 6 %), hidradenitída (9 % vs 0) a folikulitída (13 % vs 0) (pozri časť 4.4). Medián času do výskytu vyrážky bol 22 dní (rozsah 2 až 603 dní). Kožné a podkožné ochorenia viedli k zníženiu dávky u 9 % pacientov užívajúcich nirogacestat, vrátane makulopapulóznej vyrážky u 4 % a hidradenitídy u 3 %. Makulopapulózna vyrážka viedla k ukončeniu liečby u 1 % pacientov.

Ovariálna toxicita

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi, 75 % žien vo fertilnom veku, ktoré užívali nirogacestat, hlásilo ovariálnu toxicitu (definovanú ako zlyhanie vaječníkov, predčasná menopauza, amenorea, oligomenorea a menopauza) v porovnaní so žiadnymi pacientkami dostávajúcimi placebo. Zaznamenali sa tri závažné nežiaduce reakcie ovariálnej toxicity, všetky predčasná menopauza, čo predstavuje 11 % všetkých účastníčok uvádzajúcich ovariálnu toxicitu. Medián času do prvého výskytu ovariálnej toxicity bol 8,9 týždňa (rozsah 1 deň až 54 týždňov), a celkový medián trvania bol 18,9 týždňa (rozsah 11 dní až 215 týždňov). Bolo hlásené, že ovariálna toxicita sa u 79 % žien v plodnom veku počas liečby zlepšila.

Následné informácie sú dostupné pre všetky okrem dvoch z 27 pacientok. Po ukončení liečby, ovariálna toxicita vymizla u všetkých žien vo fertilnom veku, pre ktoré sú údaje dostupné. Medián času do vymiznutia po vysadení nirogacestatu bol 10,9 týždňa (rozsah 4 až 18 týždňov). Účinok nirogacestatu na fertilitu nie je známy (pozri časť 4.4). Bol zistený vzťah, expozícia-odpoveď, medzi nirogacestatom a hladinami sérového folikulostimulačného hormónu (FSH), pričom FSH sa zvyšoval lineárne so zvyšujúcimi sa koncentráciami nirogacestatu v sére.

Poruchy elektrolytov

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi boli u pacientov liečených nirogacestatom hlásené poruchy elektrolytov, vrátane hypofosfatémie (43 %) a hypokaliémie (12 %), v porovnaní so 7 % a 1 % (v uvedenom poradí) pacientov, ktorí dostávali placebo. Medián času do prvého výskytu hypofosfatémie a hypokaliémie bol 15 dní (rozsah 1 až 833 dní) a 15 dní (rozsah 1 až 57 dní), v tomto poradí. U 3 % pacientov liečených nirogacestatom sa vyskytli nežiaduce účinky 3. stupňa v podobe hypofosfatémie a hypokaliémie, zatiaľ čo u pacientov v skupine s placebom neboli zaznamenané žiadne (pozri časť 4.4). Hypofosfatémia a hypokaliémia viedli k zníženiu dávky u 4 % a 1 % pacientov liečených nirogacestatom, v uvedenom poradí. Hypofosfatémia viedla k ukončeniu liečby u 1 % pacientov liečených nirogacestatom.

Poruchy pečene

Zvýšené hodnoty ALT a AST boli hlásené u 19 % a 17 %, v tomto poradí, pacientov liečených nirogacestatom v dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi, v porovnaní s 8 % a 11 %, v uvedenom poradí, pacientov dostávajúcich placebo. Medián času do prvého výskytu zvýšenia ALT a AST bol 22 dní (ALT rozsah 8 až 924 dní; AST rozsah 1 až 1023 dní). Zvýšenie ALT a AST 3. stupňa (> 5-násobok ULN) sa vyskytlo u 3 % pacientov liečených nirogacestatom v porovnaní s 1 % v skupine s placebom (pozri časť 4.4). Zvýšenie ALT a AST viedlo k zníženiu dávky u 1 % pacientov liečených nirogacestatom. Zvýšenie ALT a AST viedlo k ukončeniu liečby u 4 % a 3 % pacientov liečených nirogacestatom, v uvedenom poradí.

Nemelanómové nádory kože

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi, boli u pacientov liečených nirogacestatom hlásené nemelanómové nádory kože s vyššou incidenciou v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo, vrátane spinocelulárneho karcinómu (3 % vs 0) a bazocelulárneho karcinómu (1 % vs 0), pričom jeden pacient hlásil obidva typy nemelanómového nádoru kože (pozri časť 4.4). Ďalšie dva prípady nemelanómového nádoru kože boli hlásené mimo dvojito zaslepenej fázy štúdie DeFi.

Poruchy proximálnych renálnych tubulov

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi bola pozorovaná glykozúria a proteinúria u 52 % a 46 % pacientov užívajúcich nirogacestat, v tomto poradí, v porovnaní s 1 % a 39 % pacientov dostávajúcich placebo, v uvedenom poradí. Medián času do výskytu glykozúrie a proteinúrie bol 85 dní (rozsah 55 až 600 dní) a 72 dní (rozsah 38 až 937 dní), v uvedenom poradí. Jeden pacient v štúdiu DeFi hlásil renálnu tubulárnu poruchu so zvýšeným vylučovaním kyseliny močovej, glukózy a fosfátu močom, avšak bez nadmerného vylučovania proteínov s nízkou molekulovou hmotnosťou (beta2-mikroglobulínu) alebo zmeny renálnej funkcie. Udalosť bola zvládnutá znížením dávky.

Fraktúra kosti

V dvojito zaslepenej fáze štúdie DeFi boli fraktúry kostí hlásené u 6 % pacientov liečených nirogacestatom, v porovnaní so žiadnymi pacientmi, ktorí dostávali placebo. Všetky hlásenia o zlomeninách kostí boli nezávažné a 1. alebo 2. stupňa. Medián času do výskytu fraktúry kostí u pacientov užívajúcich nirogacestat bol 125 dní (rozsah 1 až 739 dní). Zlomeniny kostí neviedli k zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby u žiadneho pacienta liečeného nirogacestatom.

Pediatrická populácia

Porucha epifýzy, prejavujúca sa rozšírením epifýzovej rastovej platničky, bola hlásená u 4 z 26 (15 %) pediatrických pacientov s otvorenými rastovými platničkami liečených nirogacestatom mimo štúdie DeFi. Udalosti zahŕňali epifyziolýzu, fraktúru bedra, poruchu epifýzy a osteonekrózu. Všetci 4 pediatrickí pacienti boli vo veku od 11 do 12 rokov. Pre informácie o používaní v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a symptómy

Príznaky predávkovania liekom Ogsiveo sa očakávajú ako predĺženie jeho farmakologického účinku a môžu zahŕňať hnačku, nauzeu, zvracanie, hypofosfatémiu, zvýšené hladiny transaminázy a epistaxu.

Manažment pri predávkovaní

Vzhľadom na vysoký stupeň väzby na bielkoviny, sa nepredpokladá, že by bol Ogsiveo dialyzovateľný u pacientov s normálnou hladinou bielkovín v sére. V prípade predávkovania sa má liečba Ogsiveom zastaviť a majú sa začať všeobecné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká;
ATC kód: L01XX81

Mechanizmus účinku

Nirogacestat je reverzibilný a nekompetitívny inhibítor gama-sekretázy, ktorý blokuje proteolytickú aktiváciu receptora Notch.

Elektrofyziológia srdca

Účinky koncentrácie nirogacestatu na predĺženie QTc intervalu boli predpovedané pomocou modelovo založenej analýzy. 90 % intervaly spoľahlivosti pre predpokladanú priemernú zmenu QTcF intervalu boli pri očakávanej C_{max} pri supratherapeutických dávkach nižšie ako 10 ms. Preto nie je terapeutické podávanie lieku Ogsiveo spojené s klinicky významným predĺžením QTcF intervalu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia DeFi bola medzinárodná, multicentrická, randomizovaná (1:1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 3, realizovaná u dospelých pacientov s progredujúcimi desmoidnými nádormi. Do štúdie boli zaradení pacienti s histologicky potvrdenými desmoidnými nádormi, ktoré progredovali o ≥ 20 % podľa RECIST v1.1 v priebehu 12 mesiacov od skríningu, a u ktorých pokračujúca progresia ochorenia nevedla k okamžitému významnému riziku pre pacienta. Randomizácia bola stratifikovaná podľa lokalizácie cieľového nádoru (intra-abdominálna alebo extra-abdominálna). Pacienti s viacerými cieľovými nádormi, umiestnenými intra- aj extraabdominálne, boli klasifikovaní ako intra-abdominálni.

Pacienti dostávali 150 mg nirogacestatu alebo placebo perorálne dvakrát denne v 28-dňových cykloch až do progresie ochorenia, úmrtia alebo neakceptovateľnej toxicity. Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežitie bez progresie (PFS). Progresia ochorenia bola určená rádiograficky podľa RECIST v1.1 prostredníctvom nezávislého, zaslepeného centrálného hodnotenia zobrazovacích metód, alebo klinickým hodnotením investigátora potvrdeným nezávislým, zaslepeným centrálnym posudkom, prípadne úmrtím z akejkoľvek príčiny. Medzi ďalšie ukazovatele účinnosti patrili objektívna miera odpovede (ORR), zmena oproti východiskovému stavu v intenzite bolesti v 10. liečebnom cykle, zmena závažnosti symptómov špecifických pre desmoidný nádor v 10. cykle, zmena vo funkčnom zapojení a fyzickom fungovaní v 10. cykle a zmena v celkovej kvalite života v 10. cykle. Bolesť bola meraná ako 7-dňový priemer položky č. 3 (t. j. najhoršia bolesť) zo skrátenej verzie dotazníka Brief Pain Inventory (BPI-SF). Závažnosť symptómov špecifických pre desmoidný nádor a fyzické fungovanie boli hodnotené pomocou škály GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Celkovo bolo randomizovaných 142 pacientov: 70 do skupiny s nirogacestatom a 72 do skupiny s placebom. Medián veku bol 34 rokov (rozsah: 18 až 76 rokov); 4 % pacientov boli vo veku 65 rokov alebo viac; 65 % tvorili ženy; rasové zloženie bolo 83 % bielej rasy, 6 % čiernej, 3 % ázijskej a 8 % inej rasy; 73 % pacientov malo výkonnostný status podľa ECOG (PS) 0, u 27 % bol ECOG PS 1 a menej ako 1 % malo PS 2. 23 % pacientov malo intraabdominálne alebo súčasne intra- aj extraabdominálne nádory, 77 % malo iba extraabdominálne nádory. 41 % pacientov malo multifokálne ochorenie a 59 % malo jediné ložisko. Zo 105 pacientov so známym údajom o somatickej mutácii nádoru malo 81 % mutáciu *CTNNB1* a 21 % mutáciu *APC*. 17 % pacientov malo rodinnú anamnézu familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP). 23 % pacientov predtým nepodstúpilo žiadnu liečbu a 44 % absolvovalo ≥ 3 predchádzajúce línie liečby. Predchádzajúca liečba zahŕňala systémovú liečbu (61 %), chirurgický zákrok (53 %) a rádioterapiu (23 %). 36 % percent pacientov bolo predtým liečených chemoterapiou a 33 % inhibítorom tyrozín-kinázy. 50 % pacientov malo pri vstupe do štúdie skóre ≥ 2 v položke 3 (najsilnejšia bolesť) dotazníka BPI-SF.

Výsledky účinnosti u ITT populácie, ktorá zahŕňala všetkých randomizovaných pacientov, sú uvedené nižšie. Zlepšenie PFS a ORR bolo v prospech nirogacestatu bez ohľadu na východiskové charakteristiky, vrátane lokalizácie nádoru a typu predchádzajúcej liečby.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti u pacientov s desmoidnými nádormi progredujúcimi podľa RECIST 1.1

RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Prežitie bez progresie (PFS)		
Počet (%) pacientov s udalosťou	12 (17)	37 (51)
Rádiografická progresia ^a	11 (16)	30 (42)
Klinická progresia ^a	1 (1)	6 (8)
Úmrtie	0	1 (1)
Medián (mesiace) (95 % IS) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4; NR)
Pomer rizík (95 % IS)	0,29 (0,15; 0,55)	
p-hodnota ^c	< 0,001	
Objektívna miera odpovede (ORR) ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95% IS ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-hodnota ^e	< 0,001	

Skratky: IS (*confidence interval*) = interval spoľahlivosti; CR (*complete response*): kompletná odpoveď; ORR (*objective response rate*): objektivná miera odpovede; PR (*partial response*): čiastočná odpoveď; NR (*not reached*): nedosiahnuté

^a Hodnotené zaslepeným nezávislým centrálnym hodnotením.

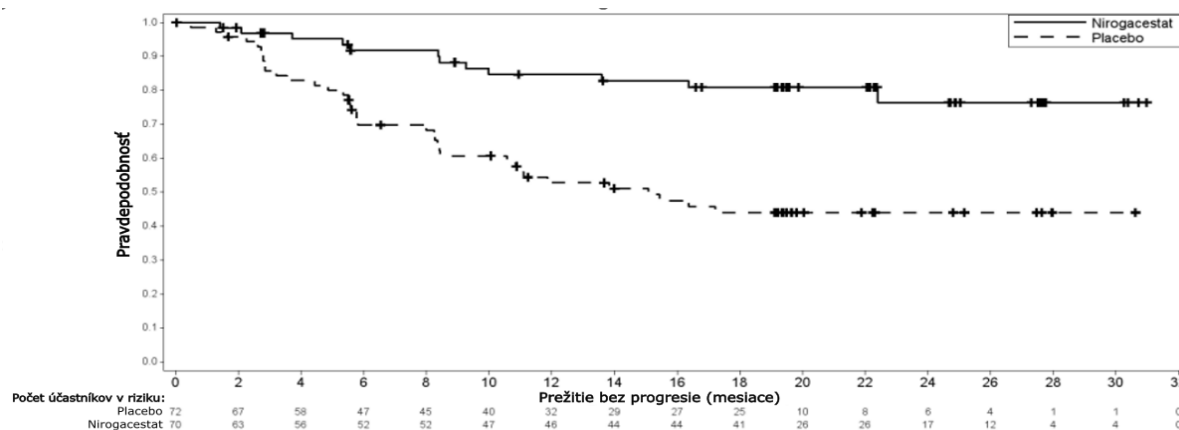
^b Získané pomocou Kaplan-Meierovej metódy.

^c p-hodnota pochádza z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.

^d Získané pomocou exaktnej metódy založenej na binomickom rozdelení.

^e p-hodnota pochádza z obojstranného Cochran-Mantel-Haenszel testu.

Obrázok 1: Kaplan-Meierova krivka PFS



Poznámka: Medián a 95 % interval spoľahlivosti boli odhadnuté pomocou Kaplan-Meierovej metódy.

Vzhľadom na nízky počet udalostí v ramene s nirogacestatom nebolo možné odhadnúť Kaplan-Meierovej metódou medián času do progresie.

Výsledky hlásené pacientom

Výsledky PFS boli podporené zmenou od východiskovej hodnoty v hlásenej najhoršej bolesti pacienta v prospech ramena nirogacestatu v 10. cykle (-1,6 vs -0,2; LS priemerný rozdiel: -1,3; 95% interval spoľahlivosti: -2,1 až -0,6; $p < 0,001$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ogsiveom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu sarkómov mäkkých tkanív. (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie nirogacestatu sa dosahujú približne 1,5 hodiny po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť nirogacestatu po perorálnom podaní je približne 19,2 % (rozsah: 16,2 % - 24,3 %).

Distribúcia

Pomer krv/plazma u nirogacestatu sa u ľudí odhaduje na približne 0,5. Väzba na sérové bielkoviny je *in vitro* približne 99,6 %. Nirogacestat sa silne viaže na ľudský sérový albumín aj na α -1 kyslý glykoproteín, pričom väčšiu afinitu vykazuje k α 1-kyslému glykoproteínu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdanlivý distribučný objem nirogacestatu po perorálnom podaní u pacientov s desmoidnými nádormi odhadol na 1430 litrov.

Biotransformácia

Nirogacestat sa vo veľkej miere metabolizuje, predovšetkým prostredníctvom CYP3A4. Vzhľadom na obmedzenia pri detekcii nemetabolitov bez rádioaktívneho značenia sú údaje o hlavných alebo aktívnych metabolitoch *in vivo* neúplné. V obehu a v exkrétoch bolo zistených množstvo menších metabolitov.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky rádioaktívne označeného nirogacestatu zdravým jedincom sa približne 65 % dávky vylúčilo do 13 dní po podaní; 38 % sa vylúčilo stolicou, 17 % močom a 10 % podanej značenej látky sa zistilo vo vydychovanom vzduchu. Množstvo nezmeneného nirogacestatu predstavovalo menej ako 0,01 % z podanej dávky v moči a menej ako 0,5 % v stolici.

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov s desmoidným nádorom odhaduje zdanlivý terminálny polčas eliminácie na približne 23 hodín. Zdanlivý perorálny systémový klírens je približne 45 l/hod.

Linearita/nelinearita

Expozícia nirogacestatu sa zvyšuje so zvyšujúcimi sa jednorazovými aj opakovanými dávkami, a to proporcionálne v rozsahu dávok 50-150 mg.

Rovnovážny stav (steady-state) sa dosiahne približne za 7 dní po opakovanom podávaní. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa u pacientov s desmoidnými nádormi odhaduje pomer akumulácie približne 1,5.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika nirogacestatu bola hodnotená u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (HI) na základe Child-Pughovej klasifikácie. Celková expozícia nirogacestatu (AUC) nebola stredne ťažkou poruchou funkcie pečene ovplyvnená, avšak maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) bola znížená o 28 % v dôsledku vyššieho distribučného objemu a predĺženia polčasu eliminácie.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku nirogacestatu nebol hodnotený v rámci osobitnej klinickej štúdie. V modeli PopPK sa nepozoroval žiadny klinicky významný vzťah medzi ukazovateľmi renálnej funkcie a farmakokinetikou nirogacestatu. Z 335 subjektov zahrnutých do PopPK analýzy boli dvaja jedinci s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Do analýzy PopPK neboli zahrnutí žiadni jedinci so závažnou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov a psov bola väčšina toxických účinkov spojená s inhibíciou gama-sekretázy. Účinky zahŕňali atrofiu vaječníkov, zmeny v estrálnom cykle, zníženú celularitu v lymfoidnom tkanive asociovanom s črevom a zníženú celularitu mezenterických lymfatických uzlín. V štúdiu na potkanoch sa pozorovalo zhrubnutie rastovej platničky. Okrem toho sa pri všetkých dávkach hodnotených v tejto štúdiu na potkanoch vyskytla chronická progresívna nefropatia, pľúcna fosfolipidóza a nekróza slinných žliaz v závislosti od dávky. V štúdiu na psoch boli účinky spojené s liečbou prítomné v črevách, slezine, žlčníku, pečeni, obličkách, semenníkoch a vaječníkoch. Nálezy v črevách a pečeni boli spojené s generalizovaným zápalom a s príslušnými klinicko-patologickými zmenami u väčšiny psov. V 3-mesačných štúdiách perorálnej toxicity u potkanov a psov NOAEL nebol identifikovaný. Najnižšia dávka v štúdiu na potkanoch bola 5 mg/kg/deň (ekvivalentná dávka pre človeka 50 mg/deň) a u psov bola najnižšia dávka 2 mg/kg/deň (ekvivalentná dávka u ľudí 70 mg/deň). Systémové expozície boli tiež nižšie ako expozície u ľudí (AUC) po podávaní nirogacestatu v dávke 150 mg dvakrát denne.

Karcinogenita

Signálna dráha Notch vykazuje ako onkogénnu, tak aj nádor supresorovú funkciu. Karcinogénny potenciál nirogacestatu bol hodnotený v 6-mesačnej štúdii na transgénnych myšiach rasH2. Pri dávkach do 100 mg/kg/deň bol pozorovaný zvýšený výskyt hemangiosarkómu. Pri dávke 100 mg/kg/deň bola systémová expozícia (AUC) nižšia (0,2-násobok) ako expozícia u ľudí, ktorým sa podávalo 150 mg nirogacestatu dvakrát denne. Karcinogénny potenciál u potkanov nebol hodnotený.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Nirogacestat znižoval ukazovatele plodnosti u samcov aj samíc potkanov, čo korelovalo s atrofiou ovárií, zníženou hmotnosťou semenníkov, zníženou pohyblivosťou spermií a zmenami morfológie spermií. Okrem toho sa v štúdiách fertility pozorovala aj skorá strata embryí. V predbežnej štúdii embryo-fetálneho vývoja nirogacestat vyvolal významnú a od dávky závislú stratu embryí, skorú resorpciu a zníženie hmotnosti plodu u prežívajúcich embryí. Tieto účinky sa vyskytli pri dávke 20 mg/kg/deň, pričom systémová expozícia bola nižšia (približne 0,45-násobok) ako expozícia u ľudí po podaní nirogacestatu v dávke 150 mg dvakrát denne (pozri časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylskrobu
stearát horečnatý

Obal tablety:

vrúbľovaný kopolymér makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
glycerol-monokaprylokaprát, typ 1/mono/diglyceridy (E471)
polyvinylalkohol - čiastočne hydrolyzovaný (E1203)
žltá SY - hliníkový lak (E110)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaša s detským bezpečnostným uzáverom a s indukčným tesnením obsahujúca 120 alebo 180 tabliet.

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety

Priehľadné PVC/PVDC blistre s hliníkovou fóliou obsahujúce 14 tabliet. Jedno balenie obsahuje 56 tabliet v 4 blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1932/001

EU/1/25/1932/002

EU/1/25/1932/003

EU/1/25/1932/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. august 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Ogsiveo (nirogacestat) na trh v jednotlivých členských štátoch sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť s príslušným národným orgánom na obsahu a formáte edukačného programu, vrátane komunikačných médií, spôsobu distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je minimalizovať expozíciu lieku Ogsiveo (nirogacestat) *in utero* a s tým súvisiace potenciálne riziko embryofetálnej toxicity.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek Ogsiveo (nirogacestat) uvedený na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí pravdepodobne budú predpisovať, a pacienti, ktorí pravdepodobne budú užívať liek Ogsiveo (nirogacestat), prístup k týmto edukačným materiálom / boli nimi vybavení:

- edukačný materiál pre lekára
- karta pacienta

Edukačný materiál pre lekára:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov:

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov by mala obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Nirogacestat môže spôsobiť poškodenie embrya alebo plodu vrátane straty plodu, ak sa podáva tehotnej žene.
- Nirogacestat je kontraindikovaný u tehotných žien a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu.
- Pred začatím liečby nirogacestatom sa musí vykonať tehotenský test s negatívnym výsledkom.
- Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby nirogacestatom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky používali vysoko účinné metódy antikoncepcie.
- Nirogacestat môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie.
- Pacientky majú byť poučené, aby používali aspoň jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (napr. vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy.
- Ženy vo fertilnom veku majú byť informované o potenciálnom riziku poškodenia embrya/plodu a o potrebe používania vhodných antikoncepčných opatrení pred začatím liečby nirogacestatom.
- Počas liečby nirogacestatom sa má u žien vo fertilnom veku s amenoreou zväziť vykonanie tehotenského testu.
- Pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku majú byť poučení, aby počas liečby nirogacestatom a ešte 1 týždeň po podaní poslednej dávky používali vysoko účinné antikoncepčné metódy.
- Pacientky majú byť poučené, aby okamžite informovali svojho lekára, ak majú podozrenie na tehotenstvo.
- Pacienti majú dostať Kartu pacienta.

Karta pacienta:

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Nirogacestat môže spôsobiť poškodenie embrya/plodu, vrátane straty plodu, ak sa používa počas tehotenstva.
- Ženy vo fertilnom veku a muži s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby nirogacestatom a ešte 1 týždeň po užití poslednej dávky používať vysoko účinné metódy antikoncepcie.
- Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, alebo muž s partnerkou, ktorá môže otehotnieť, musíte používať aspoň jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (napr. vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnujúce sa formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy.
- Ak máte podozrenie, že by ste počas liečby nirogacestatom mohli byť tehotná, okamžite kontaktujte svojho ošetrojúceho onkológa. Ak ste tehotná, nesmiete užívať nirogacestat.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Žiadateľ je povinný vyvinúť účinné opatrenia (t. j. optimalizované zloženie, výrobný proces a/alebo stratégiu kontroly) na zabezpečenie toho, aby súčet nečistôt ASYM-136911 a ASYM-136912 nepresiahol limit AI 1,5 µg/deň počas celej doby použiteľnosti, a predložiť príslušnú zmenu na implementáciu zmeny (zmien) a sprísniť limit špecifikácie pre uvoľnenie a dobu použiteľnosti pre NMT 1,5 µg/deň v hotovom výrobku.	3. štvrt'rok 2027
Mala by byť predložená správa o pokroku.	3. štvrt'rok 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety
nirogacestat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu a farbivo žltá SY (E110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Prehltajte vcelku. Nelámate, nedrviť ani nežuťte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1932/001 120 filmom obalených tabliet
EU/1/25/1932/002 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ogsiveo 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FLEAŠI****1. NÁZOV LIEKU**

Ogsiveo 50 mg tablety
nirogacestat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a E110, ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

tableta
120 tabliet
180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie. Prehltajte vcelku.
Nelámbte, nedrvtte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SpringWorks Therapeutics

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1932/001 120 filmom obalených tabliet

EU/1/25/1932/002 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety
nirogacestat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a farbivo žltá SY (E110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Prehltajte vcelku. Neľámte, nedrviť ani nežuťte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1932/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ogsiveo 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety
nirogacestat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety
nirogacestat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirogacestatu (vo forme dihydrobromidu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu a farbivo žltá SY (E110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Prehltnite vcelku. Nelámate, nedrhte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1932/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ogsiveo 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety
nirogacestat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety
Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety
Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety
nirogacestat

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ogsiveo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ogsiveo
3. Ako užívať Ogsiveo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ogsiveo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ogsiveo a na čo sa používa

Ogsiveo je liek, ktorý obsahuje liečivo nirogacestat, ktoré blokuje činnosť bielkoviny nazývanej gama-sekretáza. Inhibitory gama-sekretázy pomáhajú pri liečbe rakoviny tým, že zastavujú činnosť určitých proteínov, ktoré sa podieľajú na raste rakovinových buniek.

Ogsiveo sa používa u dospelých na liečbu progredujúcich desmoidných nádorov (nádorov mäkkých tkanív, ktoré vznikajú vo väzivovom (spojivovom) tkanive, zvyčajne na končatinách alebo v oblasti brucha a ktoré sa nešíria do iných častí tela). Používa sa u dospelých pacientov, ktorí potrebujú liečbu podávanú ústami alebo injekčne (systémová liečba).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ogsiveo

Neužívajte Ogsiveo:

- ak ste alergický na nirogacestat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná (pozri časť Tehotenstvo nižšie).
- ak môžete otehotnieť a nepoužívate vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť Antikoncepcia u mužov a žien nižšie).
- ak dojčíte (pozri časť Dojčenie nižšie).

Upozornenia a opatrenia

Poradte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou, ak sa u vás počas užívania lieku Ogsiveo vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov (pozri tiež časť 4: Možné vedľajšie účinky).

- **Ak sa u vás objaví silná hnačka alebo hnačka, ktorá trvá dlhšie ako dva dni** a nereaguje na liečbu, prestaňte liek užívať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Lekár môže dočasne prerušiť liečbu liekom Ogsiveo, kým sa vaše príznaky nezlepšia, môže vám predpísať iné lieky, znížiť dávku alebo vám odporučiť zvýšiť príjem tekutín.
- **Ak sa u vás objaví vyrážka**, informujte čo najskôr svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Lekár vám môže predpísať liek na jej liečbu, dočasne prerušiť liečbu liekom Ogsiveo alebo znížiť dávku.
- **Problémy s vaječníkmi.** Môžete zaznamenať príznaky ako návaly horúčavy, nočné potenie, vaginálna suchosť a zmeny menštruačného cyklu vrátane nepravidelnej alebo úplne chýbajúcej menštruácie. Tieto vedľajšie účinky ustúpili u väčšiny žien ešte počas liečby a u všetkých žien, ktoré liečbu liekom Ogsiveo ukončili.

Vyšetrenia:

- Váš lekár vám bude počas liečby robiť krvné testy na kontrolu elektrolytov (solí) a funkcie pečene.
- **Kožné nádory.** U pacientov užívajúcich liek Ogsiveo boli hlásené určité typy rakoviny kože, nazývané bazocelulárny karcinóm a spinocelulárny karcinóm. Počas liečby liekom Ogsiveo by vám mal lekár pravidelne vyšetrovať pokožku. Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak si všimnete nové alebo meniace sa kožné útvary, ako napríklad malú bielu hrčku alebo hrčku telovej farby, šupinatú červenú škvrnu, otvorenú ranu alebo bradavicu, ktorá sa môže ľahko zmeniť na chrastu alebo krváčať.

Deti a dospievajúci

Ogsiveo sa nemá podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť u tejto populácie nebola stanovená. Ogsiveo môže mať škodlivý vplyv na rast kostí u rastúcich detí.

Iné lieky a Ogsiveo

Povedzte svojmu lekárovi, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane rastlinných liekov, počas liečby liekom Ogsiveo.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- klaritromycín, erytromycín - používajú na liečbu bakteriálnych infekcií
- itraconazol, ketokonazol, flukonazol - používajú sa na liečbu závažných plesňových infekcií
- cyklosporín, takrolimus - používa sa na prevenciu odmietnutia transplantátu
- fostamatinib - používa sa na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek
- ritonavir, atazanavir, efavirenz a etravirín - používajú sa na liečbu HIV infekcií/AIDS
- diltiazem - používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti na hrudníku
- hormonálna antikoncepcia (pozri časť „Antikoncepcia u mužov a žien“ nižšie)
- rifampicín - používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC)
- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital - používajú sa na liečbu epilepsie
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) - bylinný liek používaný na liečbu depresie
- midazolam - používa sa na anestéziu, sedáciu alebo zníženie úzkosti
- digitoxín, dofetilid - používajú sa na liečbu srdcových ochorení alebo úpravu nepravidelného srdcového rytmu
- warfarín - používa sa na riedenie krvi
- antacida (krátkodobé pôsobiace lieky obsahujúce minerály ako vápnik, horčík, hliník alebo hydrogénuhličitan, ktoré neutralizujú žalúdočnú kyselinu) – tieto lieky môžu ovplyvniť vstrebávanie lieku Ogsiveo a znížiť jeho účinnosť. Užívajte Ogsiveo 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po užití antacida.
- blokátory H₂ receptorov (ako famotidín a cimetidín) a inhibítory protónovej pumpy (ako omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol a rabeprazol) – používané na zníženie kyslosti

žalúdka. Tieto lieky môžu znížiť vstrebávanie lieku Ogsiveo a znížiť jeho účinnosť, preto by sa počas liečby liekom Ogsiveo nemali užívať.

Ogsiveo a jedlo a nápoje

Počas liečby liekom Ogsiveo sa vyhýbajte konzumácii grapefruitu a grapefruitovej šťavy, pretože môžu zvýšiť pravdepodobnosť a/alebo závažnosť vedľajších účinkov.

Tehotenstvo

Neužívajte Ogsiveo, ak ste tehotná. Ak môžete otehotnieť, váš lekár pred začiatkom liečby liekom Ogsiveo skontroluje, či nie ste tehotná. Počas liečby budete tiež podstupovať tehotenské testy, ak sa vám zastavila menštruácia alebo ak máte nezvyčajné krvácanie. Ak máte podozrenie, že môžete byť tehotná, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak ste tehotná, musíte liečbu liekom Ogsiveo ukončiť. Ogsiveo môže pri užívaní počas tehotenstva poškodiť nenarodené dieťa.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, alebo muž, ktorého partnerka môže otehotnieť, musíte počas liečby liekom Ogsiveo a ešte 1 týždeň po užití poslednej dávky používať aspoň jednu vysoko účinnú metódu antikoncepcie (napr. vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy (napr. kondómy v kombinácii so spermicídom). Porozprávajte sa so svojím poskytovateľom zdravotnej starostlivosti o vhodných metódach antikoncepcie.

Dojčenie

Nie je známe, či Ogsiveo prechádza do materského mlieka. Počas liečby Ogsiveom a ešte 1 týždeň po užití poslednej dávky nedojčíte.

Plodnosť

Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách môže Ogsiveo nepriaznivo ovplyvniť plodnosť u žien aj mužov. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve na plodnosť u ľudí.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, nemajú počas liečby a ešte 1 týždeň po užití poslednej dávky lieku Ogsiveo darovať vajíčka (oocyty).

Muži by počas liečby liekom Ogsiveo a ešte 1 týždeň po užití poslednej dávky nemali darovať spermie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ogsiveo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, avšak, keďže sa u pacientov užívajúcich nirogacestat môže vyskytnúť únava a závraty, je potrebná opatrnosť, ak sa tieto vedľajšie účinky objavia.

Ogsiveo obsahuje laktózu

Ogsiveo obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára predtým, ako začnete tento liek užívať.

Ogsiveo obsahuje sodík

Každá filmom obalená tableta obsahuje menej ako 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ogsiveo obsahuje farbivo žltá SY (E 110)

Ogsiveo obsahuje farbivo žltá SY (E 110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

3. Ako užívať Ogsiveo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užiť

Odporúčaná dávka je 150 mg, ktorá sa má užívať dvakrát denne, jednu dávku ráno a jednu dávku večer.

Užívanie Ogsivea

- Tabletú prehltajte celú.
- Tabletú nelámate, nedrviť ani nežuť. Tabletú môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.
- Počas užívania lieku Ogsiveo nekonzumujte grapefruit ani grapefruitovú šťavu.
- Ak vám lekár predpísal antacidá, užívajte Ogsiveo 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po užití antacida (pozri časť 2 „Iné lieky a Ogsiveo“).

Ak užijete viac Ogsivea, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, než ste mali, okamžite kontaktujte svojho lekára, lekárničku alebo zdravotnú sestru. Môže sa u vás vyskytnúť hnačka, nevoľnosť, vracanie a krvácanie z nosa.

Ak zabudnete užiť Ogsiveo

Vynechanú dávku preskočte a užite ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

- **Ak sa u vás objaví silná hnačka alebo hnačka, ktorá trvá dlhšie ako dva dni a nereaguje na liečbu, prestaňte liek užívať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.** Veľmi časté (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb).
- **Ak sa u vás objaví vyrážka, malé bolestivé hrčky v slabinách, v podpazuší, na zadku alebo pod prsníkmi, alebo akné v okolí vlasových korienkov, informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru čo najskôr.** Veľmi časté (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb).

Ďalšie vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť
- bolestivé miesta alebo rany v ústach (stomatitída)
- sucho v ústach
- suchá pokožka
- svrbenie (pruritus)
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- zápal vlasových folikulov (folikulitída)
- nízka hladina fosfátov (hypofosfatémia) alebo draslíka v krvi (hypokaliémia)
- bolesť hlavy
- závraty
- zmena hladiny bielkovín (proteinúria) a cukru v moči (glykozúria)
- zvýšený počet určitého typu bielych krviniek (eozinofília)
- nezvyčajné laboratórne hodnoty funkcie pečene (zvýšené hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST))
- problémy s vaječníkmi, ako sú návaly horúčavy, nočné potenie, vaginálna suchosť a zmeny menštruačného cyklu, vrátane nepravidelnej alebo chýbajúcej menštruácie (ovariálna toxicita)
- kašeľ

- infekcie horných dýchacích ciest (nosa a hrdla)
- sťažené dýchanie (dyspnoe)
- krvácanie z nosa (epistaxa)
- únava
- príznaky podobné chrípke (ochorenie podobné chrípke)

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- bolestivé ochorenie kože, ktoré spôsobuje hrčky a abscesy v oblastiach s potnými žľazami, ako sú slabiny a podpazušie (hidradentitída)
- rakovina kože (bazocelulárny karcinóm, spinocelulárny karcinóm). Príznakmi môžu byť malá hrčka bielej alebo telovej farby, šupinatá červená škvrna, otvorená rana alebo bradavica, ktorá sa môže ľahko pokryť chrastou alebo krváčať
- problémy s obličkami (porucha renálnych tubulov)
- zlomenina kosti

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ogsiveo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte tento liek pri teplote do 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ogsiveo obsahuje

Liečivo je nirogacestat (vo forme nirogacestatu dihydrobromidu).

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg nirogacestatu (vo forme nirogacestatu dihydrobromidu).

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg nirogacestatu (vo forme nirogacestatu dihydrobromidu).

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg nirogacestatu (vo forme nirogacestatu dihydrobromidu).

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná soľ karboxymetylškrobu a stearát horečnatý

Filmový obal: kopolymér makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), glycerol monokaprylokaprinát typ 1/mono/diglyceridy (E471), polyvinylalkohol - čiastočne hydrolyzovaný (E1203), žltá SY - hliníkový lak (E110), žltý oxid železitý (E172)

Pozri časť 2 "Ogsiveo obsahuje laktózu, sodík a farbivo žltá SY".

Ako vyzerá Ogsiveo a obsah balenia

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety

Ogsiveo 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle a oranžové, na jednej strane je vyrazené „50“. Majú priemer 8 mm.

Tablety sa dodávajú v HDPE fľaši, s detským bezpečnostným uzáverom a s indukčným tesnením, obsahujúcej 120 alebo 180 tabliet.

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety / Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety

Ogsiveo 100 mg filmom obalené tablety sú okrúhle a svetlooranžové, na jednej strane je vyrazené „100“. Majú priemer 10 mm.

Ogsiveo 150 mg filmom obalené tablety sú oválne a žltlooranžové, na jednej strane je vyrazené „150“. Ich rozmery sú 8,5 × 17,5 mm.

Tablety sa dodávajú v škatuľkách obsahujúcich 56 filmom obalených tabliet v priehľadných PVC/PVDC blistroch obsahujúcich 14 tabliet v jednom blistri.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.