

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete
Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete
Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 57,8 mg laktoze monohidrata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 115,7 mg laktoze monohidrata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 173,5 mg laktoze monohidrata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete

Okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete oranžne barve s premerom 8 mm in z vtisnjenim napisom »50« na eni strani.

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete

Okrogle filmsko obložene tablete svetlo oranžne barve s premerom 10 mm in z vtisnjenim napisom »100« na eni strani.

Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete

Ovalne filmsko obložene tablete rumeno-oranžne barve s širino 8,5 mm in dolžino 17,5 mm in z vtisnjenim napisom »150« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ogsiveo je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočimi dezmoidnimi tumorji, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 150 mg zdravila Ogsiveo dvakrat na dan, in sicer en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer. Ta odmerek se ne sme preseči.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščen odmerek

Če se odmerek zdravila Ogsiveo izpusti, bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka. Bolnik naj vzame svoj naslednji predpisani odmerek.

Prilagajanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi izbranih neželenih učinkov so podane v preglednici 1.

Za druge hude neželene učinke ali v primeru smrtno nevarnih neželenih učinkov je treba zdravljenje z zdravilom Ogsiveo prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni. Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba ponovno začeti z odmerkom le 100 mg dvakrat na dan po predhodni skrbni presoji morebitne koristi in verjetnosti ponovitve neželenega učinka. Zdravilo Ogsiveo je treba trajno ukiniti, če se ob ponovni uvedbi zmanjšane odmerka ponovno pojavi hud ali smrtno nevaren neželeni učinek.

Prilagoditev odmerka je potrebna, če se pri bolnikih pojavijo naslednji neželeni učinki (stopnje so skladne s splošnimi terminološkimi merili za neželene učinke (Common Terminology Criteria for Adverse Events)).

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ogsiveo

Neželeni učinek	Priporočeno ukrepanje
Driska	
Driska stopnje 3, ki traja ≥ 3 dni navkljub medicinskemu zdravljenju v največjem možnem obsegu.	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
Kožne reakcije	
Folikulitis stopnje 3	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
Makulopapulozen izpuščaj stopnje 3	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
Hidradenitis stopnje 3	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
Elektrolitske nepravilnosti	
Hipofosfatemija stopnje 3, ki traja ≥ 7 dni navkljub zdravljenju z nadomeščanjem v največjem možnem obsegu.	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
Hipokaliemija stopnje 3 kljub zdravljenju z nadomeščanjem v največjem možnem obsegu.	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler neželeni učinek ne izzveni do stopnje ≤ 1 ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
Jetrne nepravilnosti	
Alanin aminotransferaza (ALT) ali aspartat aminotransferaza (AST) ≥ 3 -kratnik do 5-kratnik ZMN.	Zdravljenje z zdravilom Ogsiveo je treba prekiniti, dokler ALT, AST oziroma obe ne izzvenita do $< 3 \times$ ZMN ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan.
ALT ali AST $> 5 \times$ ZMN	Zdravilo Ogsiveo je treba trajno ukiniti.
Drugi neželeni učinki	
Anafilaksija ali druga huda preobčutljivostna reakcija	Zdravilo Ogsiveo je treba trajno ukiniti.

Posebne populacije

Starejša populacija

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starih 65 let ali več, ni priporočeno. Klinični podatki pri bolnikih, starih 65 let ali več, so omejeni.

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni priporočeno. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni priporočeno. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ogsiveo pri otrocih, starih od 2 leti do 18 let, nista bili dokazani. Zdravilo Ogsiveo se ne sme uporabljati pri otrocih od rojstva do manj kot 2 leti starosti zaradi morebitnih varnostnih pomislekov v zvezi s strukturnim in funkcionalnim razvojem. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Ogsiveo je za peroralno uporabo.

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti brez lomljenja, žvečenja ali drobljenja, saj trenutno ni na voljo podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe.

Bolniki naj se med jemanjem zdravila Ogsiveo izogibajo uživanju grenivke in grenivkega soka (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Driska

Pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, so poročali o driski (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z nirogacestatom pojavi driska, je treba spremljati in zdraviti z uporabo antidiaroidov. Pri driski stopnje 3, ki traja ≥ 3 dni kljub medicinskemu zdravljenju v največjem možnem obsegu, je treba nirogacestat ukiniti, dokler driska ne izzveni na stopnjo ≤ 1 ali izhodiščno raven, nato pa ga je treba ponovno uvesti v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Bolezni kože in podkožja

Pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, so poročali o dermatoloških reakcijah, vključno z makulopapuloznim izpuščajem, folikulitisom in hidradenitisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba ves čas zdravljenja spremljati glede dermatoloških reakcij in jih obravnavati v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri dermatoloških reakcijah stopnje 3 je treba nirogacestat ukiniti, dokler se neželeni učinek ne izboljša na stopnjo ≤ 1 ali izhodiščno raven, nato pa ga je treba ponovno uvesti v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za jajčnike

Pri bolnicah v rodni dobi, ki so prejele nirogacestat, so poročali o toksičnosti za jajčnike (glejte poglavje 4.8). Toksičnost za jajčnike, ugotovljena na podlagi nenormalnih ravni reproduktivnih hormonov ali simptomov perimenopavze, je bila zabeležena pri 75 % žensk v rodni dobi, ki so prejele nirogacestat v študiji DeFi. Pri 79 % žensk v rodni dobi je toksičnost za jajčnike med zdravljenjem izzvenela. Podatki o spremljanju so na voljo za vse razen dve od 27 bolnic; po prenehanju zdravljenja so poročali, da je toksičnost za jajčnike pri vseh ženskah v rodni dobi, za katere so na voljo podatki, izzvenela (glejte poglavje 4.8). Učinki nirogacestata na plodnost pri ljudeh niso znani. Na podlagi ugotovitev iz študij na živalih obstaja možnost, da je lahko plodnost pri ženskah zmanjšana. Ženske v rodni dobi je treba opozoriti na tveganje za toksičnost za jajčnike pred uvedbo zdravljenja z nirogacestatom. Bolnice je treba spremljati glede sprememb pri rednosti menstrualnega cikla ali

razvoja simptomov pomanjkanja estrogena, vključno z vročinskimi oblivi, nočnimi potenji in suhostjo nožnice.

Elektrolitske nepravilnosti

Pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, so poročali o anomalijah elektrolitov, vključno s hipofosfatemijo in hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Ravni fosfata in kalija je treba redno spremljati in po potrebi zdraviti z dopolnili. Pri hipofosfatemiji stopnje 3, ki traja ≥ 7 dni kljub zdravljenju z nadomeščanjem v največjem možnem obsegu, je treba nirogacestat ukiniti, dokler se neželeni učinek ne izboljša na stopnjo ≤ 1 ali izhodiščno raven, nato pa ga je treba ponovno uvesti v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2). Pri hipokaliemiji stopnje 3 je treba ne glede na trajanje nirogacestat ukiniti, dokler se neželeni učinek ne izboljša na stopnjo ≤ 1 ali izhodiščno raven, nato pa ga je treba ponovno uvesti v odmerku 100 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Anomalije jeter

Pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, so poročali o zvišanih vrednostih ALT ali AST (glejte poglavje 4.8). Treba je redno spremljati preiskave delovanja jeter. Pri ALT ali AST ≥ 3 ZMN do $5 \times$ ZMN je treba nirogacestat ukiniti, dokler ALT, AST oziroma obe ne izzvenita do $< 3 \times$ ZMN ali izhodiščne ravni, nato pa je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 100 mg dvakrat na dan. Pri ALT ali AST $> 5 \times$ ZMN je treba nirogacestat trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Nemelanomski kožni raki

Pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, so poročali o nemelanomskih kožnih rakih (bazalnoceličnem karcinomu in ploščatoceličnem karcinomu) (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z nirogacestatom in redno med zdravljenjem z nirogacestatom je treba opravljati preglede kože. Primere je treba obravnavati v skladu s klinično prakso, bolniki pa lahko nadaljujejo z zdravljenjem z nirogacestatom brez prilagajanja odmerka.

Toksičnost za zarodek in plod – kontracepcija pri moških in ženskah

Nirogacestat lahko škodljivo vpliva na plod, če ga jemlje nosečnica (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Bolnike je treba opozoriti na možno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi morajo imeti negativen test nosečnosti pred uvedbo zdravljenja z nirogacestatom. Med zdravljenjem z nirogacestatom je treba razmisliti o testiranju nosečnosti pri ženskah v rodni dobi, ki imajo amenorejo. Ženske v rodni dobi, ki prejema nirogacestat, morajo uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z nirogacestatom in še 1 teden po zadnjem odmerku nirogacestata (glejte poglavje 4.6). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da morajo takoj obvestiti svojega zdravstvenega delavca o znani ali domnevni nosečnosti ter prenehati jemati nirogacestat, če zanosijo.

Moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z nirogacestatom in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku nirogacestata (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo (glejte poglavji 2 in 6.1). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110) (glejte poglavji 2 in 6.1), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Vsaka filmske obložena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih.

Nirogacestat se presnavlja predvsem s CYP3A4 in je substrat P-glikoproteina (P-gp).

Zdravila, ki lahko zvečajo koncentracije nirogacestata v serumu

Vpliv zmernih in močnih zaviralcev CYP3A4

V klinični študiji je sočasno dajanje itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A4 in P-gp) zvečalo $C_{\max}$ nirogacestata za 2,5-krat in AUC za 8,2-krat. Sočasno dajanje z zmernimi zaviralci CYP3A4 naj bi prav tako povzročilo klinično pomembno zvečanje izpostavljenosti.

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. klaritromicinom, peroralnim ketokonazolom, itrakonazolom) in zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicinom in flukonazolom) se je zato treba izogibati.

Priporoča se uporaba drugih možnih sočasnih zdravil, ki ne zavirajo ali le malo zavirajo CYP3A4. Če terapevtske alternative niso na voljo, je treba zdravilo Ogsiveo takoj začasno ukiniti za obdobje, v katerem se daje močan ali zmeren zaviralec CYP3A4.

Bolniki naj se med jemanjem zdravila Ogsiveo izogibajo uživanju grenivke in grenivkega soka, saj vsebujeta zaviralce CYP3A4 (glejte poglavje 4.2).

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracije nirogacestata v serumu

Vpliv močnih in zmernih spodbujevalcev CYP3A4

Učinki spodbujevalcev CYP3A4 na izpostavljenost nirogacestatu v klinični študiji niso bili ocenjeni. Pričakuje se, da bodo zmerni in močni spodbujevalci povzročili klinično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti nirogacestatu, kar bi lahko privedlo do zmanjšane učinkovitosti. Sočasnemu zdravljenju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, fenobarbitalom in šentjanževko) ter zmernimi spodbujevalci CYP3A (npr. efavirenzom in etravirinom) se je zato treba izogibati. Pri bolnikih, pri katerih so predpisani spodbujevalci CYP3A4, je treba izbrati druge možnosti zdravil z manjšim potencialom za spodbujanje encimov.

Učinek zdravil za zmanjševanje kisline

Topnost nirogacestata je odvisna od vrednosti pH, pri čemer je njegova topnost bistveno zmanjšana pri vrednosti pH, večji od 6,0. Učinki zdravil za zmanjševanje kisline (npr. antagonistov H₂-receptorjev, zaviralcev protonske črpalke in antacidov) na izpostavljenost nirogacestatu v klinični študiji niso bili ocenjeni, vendar pa lahko sočasna uporaba teh zdravil zmanjša biološko uporabnost nirogacestata. Sočasna uporaba zdravila Ogsiveo s zaviralci protonske črpalke in H₂-blokatorji ni priporočljiva. Če pa se sočasni uporabi z zdravili za zmanjšanje kisline ni mogoče izogniti, se lahko zdravilo Ogsiveo uporablja ločeno od antacidov, tako da se zdravilo Ogsiveo uporabi 2 uri pred uporabo antacidov ali 2 uri po njej.

Vplivi nirogacestata na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati CYP

Študija o medsebojnem delovanju zdravil pri zdravih prostovoljcih, ki je proučevala učinke večkratnih odmerkov 95 mg nirogacestata enkrat na dan na izpostavljenost midazolamu, občutljivemu substratu CYP3A4, je pokazala 1,3-kratno zvečanje $C_{\max}$ midazolama in 1,6-kratno zvečanje AUC midazolama. Vpliv kliničnega odmerka nirogacestata (150 mg dvakrat na dan) na izpostavljenost midazolamu ni bil proučen in se lahko razlikuje. Zdravila Ogsiveo ne smemo uporabljati sočasno z zdravili, ki so substrati CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks (npr. ciklosporinom, takrolimusom, digitoksinom, varfarinom, karbamazepinom).

Ker ni bila izvedena nobena študija, ki bi proučevala učinek nirogacestata na izpostavljenost sistemskim kontracepcijskim steroidom, ni znano, ali nirogacestat zmanjšuje učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

V študijah *in vitro* je bilo ugotovljeno, da lahko nirogacestat spodbudi delovanje encimov CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2B6, zato obstaja tveganje, da lahko nirogacestat povzroči zmanjšano izpostavljenost substratom teh encimov. Če se substrati CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2B6 dajejo skupaj z zdravilom Ogsiveo, je treba oceniti morebitno zmanjšano učinkovitost substrata, prav tako bo morda potrebna prilagoditev odmerka substrata, da se ohrani optimalne plazemske koncentracije.

Sistemi prenašalcev zdravil

Študija medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerkom je pokazala, da nirogacestat ni vplival na izpostavljenost dabigatranu, substratu P-gp, kar podpira odsotnost klinično pomembnega zaviranja P-gp s strani nirogacestata.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi in moškim s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da se izogibajo nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo (glejte poglavje 4.4).

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ogsiveo (glejte poglavje 4.4) uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije. Ni znano, ali nirogacestat zmanjšuje učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov. Bolnikom je treba svetovati, da med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ogsiveo uporabljajo vsaj eno zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (npr. intrauterini pripomoček) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, vključno s pregradno metodo. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da morajo takoj obvestiti svojega zdravstvenega delavca o znani ali domnevni nosečnosti ter prenehati jemati zdravilo Ogsiveo, če zanosijo. Ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ogsiveo ne smejo darovati jajčnih celic (jajčec).

Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ogsiveo uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4). Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ogsiveo ne smejo darovati sperme (semena).

Nosečnost

Na podlagi ugotovitev iz študij na živalih in njegovega mehanizma delovanja lahko zdravilo Ogsiveo škoduje plodu, če se daje med nosečnostjo. Zdravilo Ogsiveo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 5.3). Ženske v rodni dobi morajo pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Ogsiveo imeti negativen test nosečnosti. Med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo je treba razmisliti o testiranju nosečnosti pri ženskah v rodni dobi, ki imajo amenorejo. Bolnike je treba opozoriti na možno tveganje za plod. Če bolnica zanosí med jemanjem zdravila Ogsiveo, je treba zdravljenje trajno ukiniti. Pri ženski v študiji DeFi, ki je zanosila med prejetjem nirogacestata, so poročali o spontanem splavu.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti nirogacestata ali njegovih presnovkov v materinem mleku pri ljudeh ali pri živalih ali o njegovih učinkih na dojenega otroka ali na nastajanje mleka. Zaradi možnosti za resne neželene učinke pri dojenem otroku ženske med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ogsiveo ne smejo dojiti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije plodnosti pri ljudeh niso bile izvedene. Vpliv zdravila Ogsiveo na plodnost pri ljudeh ni znan. Na podlagi ugotovitev iz študij na živalih lahko škodljivo vpliva na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ogsiveo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker se lahko pri bolnikih, ki jemljejo nirogacestat, pojavita utrujenost in omotica (glejte poglavje 4.8), morajo biti bolniki, pri katerih se pojavijo ti neželeni učinki, previdni pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so: driska (85 %), izpuščaj (65 %), toksičnost za jajčnike pri ženskah v rodni dobi (60 %), navzea (59 %), utrujenost (50 %), hipofosfatemija (50 %), glavobol (40 %) in stomatitis (40 %).

Resen neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je bila toksičnost za jajčnike (prezgodnja menopavza, 3 %). Najpogostejša huda neželena učinka sta bili driska (16 %) in hipofosfatemija (13 %).

Do trajne ukinitve nirogacestata zaradi neželenega dogodka je prišlo pri 19 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitev zdravljenja, so bile driska (5 %), toksičnost za jajčnike (5 %) in zvečane vrednosti ALT (3 %).

Pogostnost prekinitve odmerjanja nirogacestata zaradi neželenih učinkov je bila 59 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v prekinitev odmerjanja, so bili driska (11 %), makulopapulozni izpuščaj (10 %), hipofosfatemija (6 %) in navzea (5 %).

Pogostnost zmanjšanja odmerka nirogacestata zaradi neželenih učinkov je bila 44 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili v zmanjšanje odmerka, so bili driska (9 %), makulopapulozni izpuščaj (6 %), stomatitis (3 %) in hipofosfatemija (3 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Kjer ni navedeno drugače, pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnostih neželenih dogodkov iz katerega koli vzroka, ugotovljenih pri 88 bolnikih v kliničnih študijah, izpostavljenih nirogacestatu v odmerku 150 mg dvakrat na dan v medianem času 21,5 meseca.

Neželeni učinki so navedeni po kategorijah pogostnosti, ki so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki, o katerih so poročali

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje	Stopnja 3 do 4
Bolezni prebavil	driska	zelo pogosti	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti	pogosti
	stomatitis ^a	zelo pogosti	pogosti
	suha usta	zelo pogosti	--
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ^b	zelo pogosti	pogosti
	alopecija	zelo pogosti	--

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje	Stopnja 3 do 4
	folikulitis	zelo pogosti	pogosti
	hidradenitis	pogosti	pogosti
	suha koža,	zelo pogosti	--
	pruritis	zelo pogosti	--
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	bazalnocelični karcinom	pogosti	--
	ploščatocelični ^c karcinom	pogosti	--
Presnovne in prehranske motnje	hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti
	hipokaliemija	zelo pogosti	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti	--
	omotica	zelo pogosti	--
Preiskave	proteinurija	zelo pogosti	--
	glukozurija	zelo pogosti	--
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	zelo pogosti	--
Bolezni sečil	bolezen ledvičnih tubulov	pogosti	--
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zlom kosti ^d	pogosti	--
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana ALT	zelo pogosti	pogosti
	zvišana AST	zelo pogosti	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	toksičnost za jajčnike ^e	zelo pogosti	--
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	zelo pogosti	--
	okužba zgornjih dihal ^f	zelo pogosti	--
	dispneja	zelo pogosti	--
	epistaksa	zelo pogosti	--
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	izčrpanost	zelo pogosti	pogosti
	gripi podobna bolezen	zelo pogosti	--

^a Stomatitis vključuje stomatitis, razjede v ustih, bolečino v ustih in orofaringealno bolečino.

^b Izpuščaj vključuje makulopapulozen izpuščaj, akneiformni dermatitis, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, srbeč izpuščaj in papulozni izpuščaj.

^c Ploščatocelični karcinom vključuje ploščatocelični karcinom kože in ploščatocelični karcinom.

^d Zlom kosti vključuje zlom, zlom stopala, zlom dlani, zlom koželjnice, zlom kolka in zlom rebra.

^e Toksičnost za jajčnike vključuje odpoved jajčnikov, prezgodnjo menopavzo, amenorejo, oligomenorejo, neredno menstruacijo, dismenorejo, močno menstrualno krvavitev, suhost vulve in nožnice, vročinski obliv, zmanjšanje količine anti-Müllerjevega hormona (AMH) in zvečanje količine folikle spodbujajočega hormona (FSH – follicle-stimulating hormone).

^f Okužba zgornjih dihal (URTI – upper respiratory tract infection) vključuje URTI, virusno URTI, akutni sinusitis in sinusitis.

-- Pomeni, da niso poročali o nobenem primeru.

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki, opisani spodaj, odražajo rezultate randomizirane, dvojno slepe, študije faze 3 DeFi pri bolnikih z dezmoidnimi tumorji, zdravljenih s 150 mg nirogacestata BID (N = 69) ali placebom (N = 72) dvakrat na dan.

Driska

V dvojno slepem obdobju študije DeFi so o driski poročali pri 84 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat, v primerjavi s 35 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Dogodki stopnje 3 so se pojavili

pri 16 % oziroma 1 % bolnikov (glejte poglavje 4.4). Driska stopnje ≤ 2 je izzvenela pri 74 % bolnikov, ki so nadaljevali z zdravljenjem z nirogacestatom. Mediani čas do prvega pojava driske pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, je bil 9 dni (razpon od 2 dni do 234 dni). Driska je privedla do zmanjšanja odmerka pri 10 % bolnikov in ukinitve zdravljenja pri 7 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat.

Bolezni kože in podkožja

V dvojno slepem obdobju študije DeFi so o dermatoloških reakcijah poročali z večjo incidenco pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo; reakcije so vključevale makulopapulozen izpuščaj (32 % v primerjavi s 6 %), hidradenitis (9 % v primerjavi z 0) in folikulitis (13 % v primerjavi z 0) (glejte poglavje 4.4). Mediani čas do dogodkov izpuščaja je bil 22 dni (razpon od 2 dni do 603 dni). Bolezni kože in podkožja so privedle do zmanjšanja odmerka pri 9 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat, vključno z makulopapuloznim izpuščajem pri 4 % in hidradenitisom pri 3 %. Makulopapulozen izpuščaj je vodil do prekinitve zdravljenja pri 1 %.

Toksičnost za jajčnike

V dvojno slepem obdobju študije DeFi je 75 % žensk v rodni dobi, ki so prejele nirogacestat, poročalo o toksičnosti za jajčnike (opredeljeno kot odpoved jajčnikov, prezgodnja menopavza, amenoreja, oligomenoreja in menopavza), v primerjavi z nič bolnicami, ki so prejele placebo. Poročali so o treh resnih neželenih reakcijah toksičnosti za jajčnike, vse tri so bile prezgodnja menopavza, kar predstavlja 11 % vseh udeleženk, ki so poročale o toksičnosti za jajčnike. Mediani čas do prvega pojava toksičnosti za jajčnike je bil 8,9 tedna (razpon od 1 dan do 54 tednov), skupna mediana trajanja pa je bila 18,9 tedna (razpon od 11 dni do 215 tednov). Poročali so, da je toksičnost za jajčnike med zdravljenjem izzvenela pri 79 % žensk v rodni dobi. Podatki o spremljanju so na voljo za vse razen za dve od 27 bolnic; po prenehanju zdravljenja so poročali, da je toksičnost za jajčnike pri vseh ženskah v rodni dobi, za katere so na voljo podatki, izzvenela. Mediani čas do izzvenenja po ukinitvi nirogacestata je bil 10,9 tedna (razpon od 4 tedne do 18 tednov). Vpliv nirogacestata na plodnost ni znan (glejte poglavje 4.4). Ugotovljeno je bilo razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med nirogacestatom in ravnmi folikle stimulirajočega hormona (FSH) v serumu, pri čemer se FSH linearno zvečuje z naraščajočimi koncentracijami nirogacestata v serumu.

Elektrolitske nepravilnosti

O elektrolitskih nepravilnostih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat v dvojno slepem obdobju študije DeFi, vključno s hipofosfatemijo (43 %) in hipokaliemijo (12 %), v primerjavi s 7 % oziroma 1 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Mediani čas do prvega pojava hipofosfatemije in hipokaliemije je bil 15 dni (razpon od 1 dan do 833 dni) oziroma 15 dni (razpon od 1 dan do 57 dni). Dogodki hipofosfatemije in hipokaliemije stopnje 3 so se pojavili pri 3 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat, v primerjavi z nič bolniki, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4). Hipofosfatemija in hipokaliemija sta privedli do zmanjšanja odmerka pri 4 % oziroma 1 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat. Hipofosfatemija je privedla do ukinitve odmerjanja pri 1 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat.

Jetrne nepravilnosti

O zvišanjih ALT in AST so poročali pri 19 % oziroma 17 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat v dvojno slepem obdobju študije DeFi, v primerjavi z 8 % oziroma 11 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Mediani čas do prvega pojava zvišanj ALT in AST je bil 22 dni (razpon pri ALT od 8 dni do 924 dni; razpon pri AST od 1 dan do 1023 dni). Zvišanja ALT in AST stopnje 3 ($> 5 \times \text{ZMN}$) so se pojavila pri 3 % bolnikov, zdravljenih z nirogacestatom, v primerjavi z 1 % v skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 4.4). Zvišane vrednosti ALT in AST so vodile do zmanjšanja odmerka pri 1 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat. Zvišanja ALT in AST so privedla do ukinitve odmerjanja pri 4 % oziroma 3 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat.

Nemelanomski kožni raki

O nemelanomskih kožnih rakih so poročali z večjo incidenco pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo v dvojno slepem obdobju študije DeFi, vključno s ploščatoceličnim karcinomom (3 % v primerjavi z 0) in bazalnoceličnim karcinomom (1 % v

primerjavi z 0), pri čemer je bilo pri enem bolniku poročano o obeh vrstah nemelanomskega kožnega raka (glejte poglavje 4.4). O dveh dodatnih primerih nemelanomskega kožnega raka so poročali zunaj dvojno slepe faze študije DeFi.

Učinek na proksimalne ledvične tubule

O glukozuriji in proteinuriji so poročali pri 52 % oziroma 46 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat v dvojno slepem obdobju študije DeFi, v primerjavi z 1 % oziroma 39 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Mediani čas do pojava glukozurije in proteinurije je bil 85 dni (razpon od 55 dni do 600 dni) oziroma 72 dni (razpon od 38 dni do 937 dni). En bolnik v študiji DeFi je poročal o bolezni ledvičnih tubulov z zvečanim izločanjem sečne kisline, glukoze in fosfata v urinu, vendar ni imel prekomernega izločanja beljakovin z nizko molekulsko maso (beta2-mikroglobulina) ali kakršnih koli sprememb v delovanju ledvic. Dogodek so obvladali z zmanjšanjem odmerka.

Zlom kosti

V dvojno slepem obdobju študije DeFi so o zlomu kosti poročali pri 6 % bolnikov, ki so prejeli nirogacestat, v primerjavi s 35 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Vsi primeri zloma kosti, o katerih so poročali, so bili ne-resni in stopnje 1 ali 2. Mediani čas do prvega pojava dogodkov zloma kosti pri bolnikih, ki so prejeli nirogacestat, je bil 125 dni (razpon od 1 dan do 739 dni). Pri nobenem bolniku, ki je prejel nirogacestat, dogodki zloma kosti niso privedli do zmanjšanja odmerka ali ukinitve zdravljenja.

Pediatrična populacija

O bolezni epifize, ki se kaže kot širjenje epifizne rastne plošče, so poročali pri 4 od 26 pediatričnih bolnikov (15 %) z odprtimi ravnimi ploščami, zdravljenih z nirogacestatom zunaj študije DeFi. Dogodki so vključevali epifiziolizo, zlom kolka, bolezen epifize in osteonekrozo. Vsi 4 pediatrični bolniki so bili stari med 11 let in 12 let. Glejte poglavje 4.2 za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Ogsiveo se pričakujejo simptomi, ki so posledica razširitve njegovih farmakoloških učinkov in lahko vključujejo drisko, navzeo, bruhanje, hipofosfatemijo, zvišane transaminaze in epistakso.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Zaradi visoke stopnje vezave na beljakovine se pri bolnikih z normalnimi vrednostmi beljakovin v serumu ne pričakuje, da bi bilo zdravilo Ogsiveo mogoče odstraniti z dializo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Ogsiveo ukiniti in uvesti splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe; oznaka ATC: L01XX81

Mehanizem delovanja

Nirogacestat je reverzibilen in nekompetitiven zaviralec gama-sekretaze, ki blokira proteolitično aktivacijo Notch-receptorja.

Elektrofiziologija srca

Učinke koncentracije nirogacestata na podaljšanje intervala QTc so napovedali z uporabo analize na podlagi modela. 90-odstotni intervali zaupanja za napovedane povprečne spremembe QTcF so bili manjši od 10 msec pri pričakovanih C_{max} pri supratrapevtskih odmerkih. Zato terapevtsko odmerjanje zdravila Ogsiveo ni povezano s klinično pomembnim podaljšanjem intervala QTcF.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija DeFi je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana (1 : 1), dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze 3 pri odraslih bolnikih z napredujočimi dezmoidnimi tumorji. Sodelovali so lahko bolniki s histološko potrjenimi dezmoidnimi tumorji, ki so napredovali za $\geq 20\%$, kot je bilo izmerjeno po merilih RECIST v1.1 v 12 mesecih od presejanja, in pri katerih nadaljevanje progresivne bolezni ni predstavljalo takojšnjega pomembnega tveganja za bolnika. Randomizacija je bila stratificirana glede na lokacijo(-e) ciljnega tumorja ali tumorjev (intraabdominalni ali ekstraabdominalni). Bolniki z več ciljnim tumorji, ki so bili locirani tako intraabdominalno kot tudi ekstraabdominalno, so bili razvrščeni kot intraabdominalni. Bolniki so prejeli 150 mg nirogacestata ali placebo peroralno dvakrat na dan v 28-dnevnih ciklih do napredovanja bolezni, smrti ali nesprejemljive toksičnosti. Primarno merilo učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival). Napredovanje bolezni so določali radiografsko z uporabo meril RECIST v1.1, in sicer s strani slepega, neodvisnega centralnega pregleda slikovnih posnetkov ali s klinično oceno s strani raziskovalca in potrjeno prek slepega, neodvisnega centralnega pregleda, ali z ugotovitvijo smrti zaradi katerega koli vzroka. Dodatna merila učinkovitosti so vključevala stopnjo objektivnega odziva (ORR – objective response rate), spremembo glede na izhodišče pri bolečini v ciklu 10, spremembo glede na izhodišče v izraženosti simptomov, specifičnih za dezmoidne tumorje, v ciklu 10, spremembo glede na izhodišče pri delovanju v vlogi in fizični zmogljivosti v ciklu 10 ter spremembo glede na izhodišče pri celokupni kakovosti življenja v ciklu 10. Bolečino so merili s 7-dnevnim povprečjem pri točki št. 3 (tj. najhujša bolečina) iz Kratklega vprašalnika o bolečini (BPI – Brief Pain Inventory). Izraženost simptomov, specifičnih za dezmoidne tumorje, in telesno delovanje so merili z uporabo lestvice GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS).

Skupno je bilo randomiziranih 142 bolnikov: 70 bolnikov v skupino z nirogacestatom in 72 bolnikov v skupino s placebom. Celokupno je bila mediana starost 34 let (razpon: 18 do 76); 4 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več; 65 % je bilo žensk; glede na raso je bilo 83 % belcev, 6 % črne rase, 3 % azijskega porekla in 8 % drugega porekla; 73 % bolnikov je imelo status zmogljivosti (PS – performance status) po ECOG 0, 27 % bolnikov je imelo PS po ECOG 1 in < 1 % bolnikov je imelo PS po ECOG 2. Triindvajset odstotkov bolnikov je imelo intraabdominalno bolezen ali tako intraabdominalno kot tudi ekstraabdominalno bolezen, 77 % bolnikov pa je imelo le ekstraabdominalno bolezen. Enainštirideset odstotkov bolnikov je imelo multifokalno bolezen (bolezen prisotna na več ločenih mestih znotraj prizadete regije), 59 % bolnikov pa je imelo enofokalno bolezen (bolezen omejena na eno samo mesto). Od 105 bolnikov s poznanim statusom somatske mutacije tumorja je imelo 81 % bolnikov mutacijo *CTNNB1* in 21 % mutacijo *APC*. Sedemnajst odstotkov bolnikov je imelo družinsko anamnezo familialne adenomatozne polipoze (FAP). Triindvajset odstotkov bolnikov ni prejelo nobenega predhodnega zdravljenja, 44 % pa je prejelo ≥ 3 predhodne linije zdravljenja. Predhodno zdravljenje je vključevalo sistemsko zdravljenje (61 %), kirurški poseg (53 %) in radioterapijo (23 %). Šestintrideset odstotkov bolnikov je bilo predhodno zdravljenih s kemoterapijo, 33 % pa je bilo predhodno zdravljenih z zaviralcem tirozin kinaze. Petdeset odstotkov je imelo rezultat točke št. 3 BPI-SF (najhujša bolečina) ≥ 2 ob izhodišču.

Rezultati učinkovitosti iz populacije ITT, ki je vključevala vse randomizirane bolnike, so predstavljeni spodaj. Izboljšave pri PFS in ORR so bile v prid nirogacestatu ne glede na izhodiščne značilnosti, vključno z lokacijo tumorja in vrsto predhodnih terapij.

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z dezmoidnimi tumorji, ki napredujejo po merilih RECIST 1.1

	Nirogacestat N = 70	Placebo N = 72
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število (%) bolnikov z dogodkom	12 (17)	37 (51)
Radiografsko napredovanje ^a	11 (16)	30 (42)
Klinično napredovanje ^a	1 (1)	6 (8)
Smrt	0	1 (1)
Mediana (meseci) (95-% IZ) ^b	ND (ND; ND)	15,1 (8,4; ND)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,29 (0,15; 0,55)	
p-vrednost ^c	< 0,001	
Objektivna stopnja odziva ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95-% IZ ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-vrednost ^e	< 0,001	

Okrajšave: IZ: interval zaupanja; CR: popoln odziv (complete response); ORR: stopnja objektivnega odziva (objective response rate); PR: delni odziv (partial response); ND: ni doseženo

^a Ocenjeno s slepim neodvisnim centralnim pregledom.

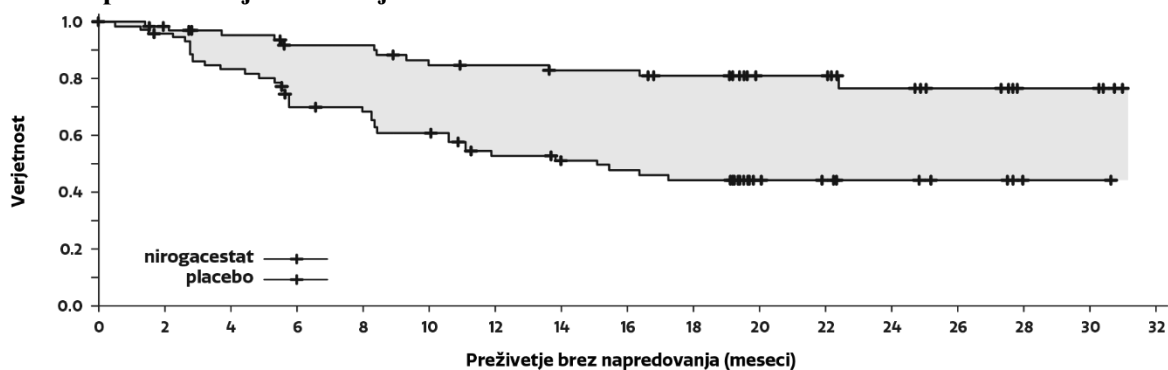
^b Pridobljeno z metodo po Kaplan-Meier.

^c p-vrednost je bila iz enostranskega stratificiranega log-rank testa.

^d Pridobljeno z natančno metodo na podlagi binomske porazdelitve.

^e p-vrednost je bila iz dvostranskega testa po Cochran-Mantel-Haenszel.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja PFS



Št. ogroženih udeležencev

nirogacestat	70	63	56	52	52	47	46	44	44	41	26	26	17	12	4	4	0
placebo	72	67	58	47	45	40	32	29	27	25	10	8	6	4	1	1	0

Opomba: Mediano in 95-odstotne intervale zaupanja so ocenili z metodo po Kaplan-Meier. Zaradi majhnega števila dogodkov v skupini, ki je prejela nirogacestat, ocena mediane časa do napredovanja po Kaplan-Meier ni mogla biti izračunana.

Izidi po poročanju bolnikov

Rezultati PFS so bili podprti s spremembo glede na izhodišče pri najhujši bolečini, o kateri so poročali bolniki, v prid skupine, ki je prejela nirogacestat, v ciklu 10 (-1,6 v primerjavi z -0,2; razlika v povprečju LS: -1,3; 95-odstotni interval zaupanja: -2,1 do -0,6; $p < 0,001$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ogsiveo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju sarkoma mehkih tkiv. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Najvišje koncentracije nirogacestata so dosežene približno 1,5 ure po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost nirogacestata po peroralni uporabi je približno 19,2 % (razpon: od 16,2 % do 24,3 %).

Porazdelitev

Razmerje porazdelitve med krvjo in plazmo za nirogacestat se ocenjuje na približno 0,5 pri ljudeh. Stopnja vezave na beljakovine v serumu je 99,6 % *in vitro*. Nirogacestat se močno veže tako na humani serumski albumin kot tudi na α -1-kislinski glikoprotein, vendar ima večjo afiniteto do α -1-kislinskega glikoproteina. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bilo ocenjeno, da je peroralni volumen porazdelitve nirogacestata pri bolnikih z dezmoidnimi tumorji približno 1430 l.

Biotransformacija

Nirogacestat se obsežno presnavlja, predvsem s CYP3A4. Zaradi omejitev pri zaznavanju radiološko neoznačenih presnovkov je poznavanje glavnih ali aktivnih presnovkov *in vivo* nepopolno. V obtoku in izločkih so zaznali številne manjše presnovke.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku radiološko označenega nirogacestata pri zdravih prostovoljcih se približno 65 % odmerka izloči v 13 dneh po dajanju; 38 % se izloči z blatom, 17 % z urinom, 10 % pa se izloči z izdihanim zrakom. Nespremenjen nirogacestat v urinu predstavlja manj kot 0,01 %, v blatu pa manj kot 0,5 % danega odmerka.

Populacijska farmakokinetična analiza pri populaciji bolnikov z dezmoidnimi tumorji ocenjuje razpolovni čas končnega izločanja na približno 23 ur. Navidezni peroralni sistemski očistek je približno 45 l/h.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost nirogacestatu se zvečuje z naraščajočimi enkratnimi in ponavljajočimi se odmerki, pri čemer se sorazmerno z odmerkom zvečuje v razponu odmerkov 50-150 mg.

Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže v približno 7 dneh pri ponavljajočem se dajanju. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je razmerje kopičenja pri bolnikih z dezmoidnimi tumorji približno 1,5.

Posebne populacije

Vpliv okvare jeter

Farmakokinetiko nirogacestata so ocenili pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (HI – hepatic impairment) na podlagi klasifikacije po Child-Pughu. Celokupna izpostavljenost nirogacestatu (AUC) je bila nespremenjena pri zmerni okvari jeter, vendar je bila največja izpostavljenost (C_{max}) zmanjšana za 28 %, z večjim volumnom porazdelitve in daljšim razpolovnim časom.

Vpliv okvare ledvic

Učinki okvare ledvic na izpostavljenost nirogacestatu v namenski klinični študiji niso bili ocenjeni. V modelu populacijske FK ni bilo opaziti klinično pomembnega razmerja med preiskavami delovanja ledvic in farmakokinetiko nirogacestata. V analizo populacijske FK sta bila vključena dva udeleženca od 335 udeležencev z blago oziroma zmerno okvaro ledvic. Bolniki s hudo okvaro ledvic v populacijsko FK analizo niso bili vključeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in psih so večino toksičnosti povezovali z zaviranjem gama-sekretaze. Učinki so vključevali atrofijo jajčnikov, spremembe v estrusnem ciklu, zmanjšano celičnost v limfoidnem tkivu, povezanem z črevesjem, ter zmanjšano celičnost mezenteričnih bezgavk. V študiji na podganah so opazili debeljenje rastne plošče. Poleg tega so se pri vseh odmerkih, ki so bili ocenjeni v študiji na podganah, pokazali kronična progresivna nefropatija, pljučna fosfolipidoza in nekroza žlez slinavk na način, odvisen od odmerka. V študiji na psih so ugotovili učinke zdravila v črevesju, vranici, žolčniku, jetrih, ledvicah, modih in jajčnikih. Ugotovitve na črevesju in jetrih so bile povezane z generaliziranim vnetjem in povezanimi kliničnimi patološkimi spremembami pri večini psov. V 3-mesečnih študijah peroralne toksičnosti pri podganah ali psih niso ugotovili NOAEL. Najmanjši odmerek v študiji na podganah je bil 5 mg/kg/dan (ekvivalentni odmerek pri ljudeh 50 mg/dan), najmanjši odmerek pri psih pa je bil 2 mg/kg/dan (ekvivalentni odmerek pri ljudeh 70 mg/dan). Sistemske izpostavljenosti so bile prav tako pod človeškimi sistemskimi izpostavljenostmi (AUC) pri dajanju 150 mg nirogacestata dvakrat na dan.

Kancerogenost

Zdi se, da ima Notch-signalizacija tako onkogeno kot tudi zaviralno delovanje na tumorje. Kancerogeni potencial nirogacestata so ocenili v 6-mesečni študiji na transgenskih miših rasH2. Pri odmerkih do 100 mg/kg/dan so opazili zvečano incidenco hemangiosarkoma. Pri odmerku 100 mg/kg/dan so bile sistemske izpostavljenosti (AUC) nižje (za 0,2-krat) kot pri ljudeh, ki so prejeli 150 mg nirogacestata dvakrat na dan. Kancerogenega potenciala pri podganah niso ocenili.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje in razvoj

Nirogacestat je zmanjšal kazalnike plodnosti tako pri samcih kot tudi pri samicah podgan, kar je bilo povezano z atrofijo jajčnikov, zmanjšano maso testisov, zmanjšano gibljivostjo spermijev ter spremembami v morfologiji spermijev. Poleg tega je v študijah plodnosti prišlo do zgodnje izgube zarodkov. V preliminarni študiji razvoja zarodka in ploda je nirogacestat povzročil pomembne in od odmerka odvisne izgube zarodkov, zgodnje resorpcije in zmanjšano telesno maso plodov pri preživelih zarodkih. Ti učinki so se pojavili pri 20 mg/kg/dan, kar je povzročilo sistemske izpostavljenosti, ki so bile nižje (za približno 0,45-krat) od izpostavljenosti pri ljudeh po dajanju 150 mg nirogacestata dvakrat na dan (glejte poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat

Obloga tablete

makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer (E 1209)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
glicerol monokaprilat monokaprinat (tip 1), mono/digliceridi (E 471)
polivinilalkohol, delno hidroliziran (E 1203)
barvilo sončno rumeno FCF (E 110)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz HDPE z zaporko, varno za otroke, in indukcijskim tesnilom, ki vsebuje 120 ali 180 tablet.

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete

Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PVDC s folijo iz aluminija, ki vsebujejo 14 tablet. Eno pakiranje vsebuje 56 tablet v 4 pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1932/001

EU/1/25/1932/002
EU/1/25/1932/003
EU/1/25/1932/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. avgust 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred začetkom trženja zdravila Ogsiveo (nirogacestat), v vsaki državi članici, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, s pristojnim nacionalnim organom, dogovoriti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno z načini posredovanja, načrtom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa:

Izobraževalni program je namenjen zmanjšanju izpostavljenosti zdravilu Ogsiveo (nirogacestat) v maternici in posledičnega morebitnega tveganja za embrio-fetalno toksičnost.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo poskrbel, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Ogsiveo (nirogacestat) trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Ogsiveo (nirogacestat), in bolniki, za katere se pričakuje, da ga bodo uporabljali, imeli dostop do naslednjih izobraževalnih gradiv/prejeli naslednja izobraževalna gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- kartica za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravnike:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce:

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Nirogacestat lahko škoduje zarodku in plodu, vključno s povzročitvijo izgube ploda, če se daje med nosečnostjo.
 - Nirogacestat je kontraindiciran pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije.
 - Pred začetkom zdravljenja z nirogacestatom je treba opraviti test nosečnosti in rezultat mora biti negativen.
 - Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z nirogacestatom in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku nirogacestata.
 - Nirogacestat lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov.
 - Bolnikom je treba svetovati, naj uporabljajo vsaj eno učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve komplementarni kontracepcijski metodi, ki vključujeta tudi pregradno metodo.
 - Bolnice v rodni dobi je treba seznaniti z morebitnim tveganjem za škodljiv vpliv na zarodek in plod ter uporabo ustrezne kontracepcije pred začetkom zdravljenja z nirogacestatom.
 - Med zdravljenjem z nirogacestatom je treba razmisliti o testiranju nosečnosti pri ženskah v rodni dobi, ki imajo amenorejo.
 - Moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z nirogacestatom in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku nirogacestata.
 - Bolnicam je treba svetovati, da takoj obvestijo zdravnika, če sumijo, da bi lahko bile noseče.
 - Bolniki morajo prejeti kartico za bolnika.
- **Kartica za bolnika:**

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Nirogacestat lahko škodljivo vpliva na zarodek in plod, vključno s povzročitvijo izgube ploda, če se uporablja med nosečnostjo.

- Bolnice v rodni dobi in moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z nirogacestatom in še 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo.
 - Če ste ženska v rodni dobi ali moški s partnerko v rodni dobi, morate uporabljati vsaj eno zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (na primer maternični vložek) ali dve obliki kontracepcije, ki se dopolnjujeta in vključujeta tudi pregradno metodo.
 - Če med zdravljenjem z nirogacestatom sumite, da ste morda noseči, se takoj obrnite na svojega lečečega onkologa. Če ste noseči, ne smete jemati nirogacestata.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Vlagatelj mora razviti učinkovite ukrepe (npr. optimizacijo formulacije, proizvodni postopek in/ali strategijo preskušanja), da zagotovi, da vsota nečistoč ASYM-136911 in ASYM-136912 ne presega meje sprejemljivega vnosa 1,5 µg/dan do izteka roka uporabnosti, ter predložiti ustrezno spremembo za uvedbo sprememb(e) in zožanja specifikacijskih mej ob sproščanju in do izteka roka uporabnosti na 1,5 µg/dan pri končnem zdravilu.	3. četrletje 2027
Treba je predložiti poročilo o napredku.	3. četrletje 2026

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete
nirogacestat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo sončno rumeno FCF (E 110). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele. Tablet ne lomite, ne žvečite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1932/001 120 filmsko obloženih tablet
EU/1/25/1932/002 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ogsiveo 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Ogsiveo 50 mg tablete
nirogacestat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in E 110; za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta
120 tablet
180 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele.
Tablet ne lomite, ne žvečite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SpringWorks Therapeutics

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1932/001 120 filmsko obloženih tablet

EU/1/25/1932/002 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete
nirogacestat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo sončno rumeno FCF (E 110). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele. Tablet ne lomite, ne žvečite in ne drobite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1932/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ogsiveo 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete
nirogacestat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete
nirogacestat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo sončno rumeno FCF (E 110). Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete pogoltnite cele. Tablet ne lomite, ne žvečite in ne drobite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1932/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ogsiveo 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete
nirogacestat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo Informacije za bolnika

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete
Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete
Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete
nirogacestat

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ogsiveo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ogsiveo
3. Kako jemati zdravilo Ogsiveo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ogsiveo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ogsiveo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ogsiveo vsebuje učinkovino nirogacestat, ki zavira beljakovino, imenovano gama-sekretaza. Zaviralci gama-sekretaze zdravijo raka, tako da preprečujejo delovanje določenih beljakovin, ki sodelujejo pri rasti rakavih celic.

Zdravilo Ogsiveo se uporablja pri odraslih za zdravljenje napredujočih dezmoidnih tumorjev (tumorjev mehkih tkiv, ki nastanejo v vlaknastem (vezivnem) tkivu, običajno na rokah, nogah ali trebuhu in se ne širijo na druga mesta). Uporablja se pri odraslih, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom, ki se daje peroralno ali z injekcijo (sistemsko zdravljenje).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ogsiveo

Ne jemljite zdravila Ogsiveo:

- če ste alergični na nirogacestat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči (glejte poglavje Nosečnost v nadaljevanju);
- če ste v rodni dobi in ne uporabljate zelo učinkovite kontracepcije (sredstva za preprečevanje zanositve) (glejte poglavje Kontracepcija pri moških in ženskah v nadaljevanju);
- če dojite (glejte poglavje Dojenje v nadaljevanju).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se vam med jemanjem zdravila Ogsiveo zgodi kar koli od naslednjega (glejte tudi poglavje 4: Možni neželeni učinki):

- **Če imate hudo drisko ali drisko, ki traja več kot dva dni** in se ne izboljša z zdravljenjem, takoj prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam lahko začasno prekine zdravljenje z zdravilom Ogsiveo, dokler se simptomi ne izboljšajo, vam predpiše druga zdravila, zmanjša vaš odmerek ali vam svetuje, da pijete več tekočin.
- **Če se vam pojavi izpuščaj**, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, takoj ko je mogoče. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje teh simptomov, začasno prekine zdravljenje z zdravilom Ogsiveo ali vam zmanjša odmerek.
- **Težave z jajčniki.** Lahko se vam pojavijo simptomi, kot so vročinski oblivi, nočno potenje, suhost nožnice in spremembe v menstrualnem ciklu, vključno z neredno menstruacijo ali izostankom menstruacije. Ti neželeni učinki so pri večini žensk izzveneli, medtem ko so še vedno prejemale zdravilo, in pri vseh ženskah, ki so prenehale jemati zdravilo Ogsiveo.

Preiskave:

- Zdravnik bo med zdravljenjem opravil krvne preiskave za preverjanje vaših elektrolitov (soli) in delovanja jeter.
- **Kožni raki.** Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ogsiveo, so poročali o določenih vrstah kožnega raka, imenovanih bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom. Zdravnik naj med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo redno pregleduje vašo kožo. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če imate kakršne koli nove ali spreminjajoče se kožne lezije, kot na primer majhno izboklino bele ali kožnate barve, luskasto rdečo liso, odprto rano ali bradavico, na kateri se dela skorja ali zlahka zakrvavi.

Otroci in mladostniki

Zdravila Ogsiveo ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, saj varnost in učinkovitost v tej populaciji nista bili dokazani. Zdravilo Ogsiveo lahko negativno vpliva na razvoj kosti pri otrocih v obdobju rasti.

Druga zdravila in zdravilo Ogsiveo

Obvestite zdravnika, če med prejetjem zdravila Ogsiveo jemljete, ste nedavno jemali ali bi lahko jemali katera koli druga zdravila, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- klaritromicin, eritromicin – uporabljata se za zdravljenje bakterijskih okužb;
- itrakonazol, ketokonazol, flukonazol – uporabljata se za zdravljenje resnih glivičnih okužb;
- ciklosporin, takrolimus – uporablja se za preprečevanje zavrnitve presadkov;
- fostamatinib – uporablja se za zdravljenje nizkega števila krvnih ploščic;
- ritonavir, atazanavir, efavirenz in etravirin – uporabljata se za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS;
- diltiazem – uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečin v prsnem košu;
- hormonska kontracepcija (zdravila za preprečevanje zanositve) (glejte poglavje Kontracepcija pri moških in ženskah v nadaljevanju);
- rifampicin – uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB);
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital – uporabljajo se za zdravljenje epilepsije;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije;
- midazolam, ki se uporablja za anestezijo, sedacijo ali zmanjšanje anksioznosti;

- digitoksin, dofetilid – uporabljata se za zdravljenje srčnih bolezni ali nerednega srčnega utripa;
- varfarin – uporablja se za redčenje krvi;
- antacidi (zdravila s kratkotrajnim delovanjem, ki vsebujejo minerale, kot so kalcij, magnezij, aluminij ali bikarbonat, in nevtralizirajo kislino v želodcu). Ta zdravila lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Ogsiveo in zmanjšajo njegovo učinkovitost. Zdravilo Ogsiveo vzemite 2 uri pred zaužitjem antacida ali 2 uri po njem.
- blokatorji receptorjev H₂ (kot sta famotidin in cimetidin) ter zaviralci protonske črpalke (kot so omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol), ki se uporabljajo za zmanjšanje kisline v želodcu. Ta zdravila lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Ogsiveo in zmanjšajo njegovo učinkovitost, zato jih med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo ne smete jemati.

Zdravilo Ogsiveo skupaj s hrano in pijačo

Izogibajte se uživanju grenivke in grenivkega soka med jemanjem zdravila Ogsiveo, saj to lahko zveča verjetnost in/ali izraženost neželenih učinkov.

Nosečnost

- Ne jemljite zdravila Ogsiveo, če ste noseči. Če ste v rodni dobi, bo vaš zdravnik preveril, ali ste noseči, preden se začnete zdraviti z zdravilom Ogsiveo. Poleg tega boste med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo opravljali teste nosečnosti, če vam izostane menstruacija ali če se vam pojavi neobičajna menstrualna krvavitev. Če sumite, da bi lahko bili noseči, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Če ste noseči, morate nehati jemati zdravilo Ogsiveo. Zdravilo Ogsiveo lahko škoduje nerojenemu otroku, če se jemlje med nosečnostjo.

Kontracepcija pri moških in ženskah

- Če ste ženska v rodni dobi ali moški s partnerko v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku uporabljati vsaj eno zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (kot je maternični vložek) ali dve kontracepcijski metodi, ki se dopolnjujeta in vključujeta tudi pregradno metodo (kot so kondomi v kombinaciji s spermicidom). Pogovorite se z zdravstvenim delavcem o kontracepcijskih metodah, ki bi bile primerne za vas.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Ogsiveo prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku ne smete dojiti.

Plodnost

Na podlagi ugotovitev v študijah na živalih lahko zdravilo Ogsiveo vpliva na plodnost pri ženskah in moških. Ni podatkov v zvezi s plodnostjo pri ljudeh.

Ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku ne smejo darovati jajčec (oocitov).

Moški med zdravljenjem z zdravilom Ogsiveo in še 1 teden po zadnjem odmerku ne smejo darovati semen.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ogsiveo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev, vendar pa se lahko pri bolnikih, ki jemljejo nirogacestat, pojavita utrujenost in omotica, zato bodite previdni, če se vam pojavijo ti neželeni učinki.

Zdravilo Ogsiveo vsebuje laktozo

Zdravilo Ogsiveo vsebuje laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z njim.

Zdravilo Ogsiveo vsebuje natrij

Ena filmsko obložena tableta vsebuje manj kot 23 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/jedilne soli). To v bistvu pomeni, da je zdravilo Ogsiveo »brez natrija«.

Zdravilo Ogsiveo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110)

Zdravilo Ogsiveo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

3. Kako jemati zdravilo Ogsiveo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni odmerek je 150 mg dvakrat na dan, in sicer en odmerek zjutraj in en odmerek zvečer.

Jemanje zdravila Ogsiveo

- Tableto pogoltnite celo.
- Tablete ne smete lomiti, drobiti ali žvečiti. Tableto lahko vzamete skupaj s hrano ali brez nje.
- Med jemanjem zdravila Ogsiveo ne uživajte grenivke ali grenivkinega soka.
- Če vam je zdravnik naročil, da jemljite antacid, vzemite zdravilo Ogsiveo 2 uri pred jemanjem antacida ali 2 uri po njem (glejte poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo Ogsiveo").

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ogsiveo, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, takoj stopite v stik z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Lahko se vam pojavijo driska, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje in krvavitve iz nosu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ogsiveo

Preskočite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

- **Če imate hudo drisko ali drisko, ki traja več kot dva dni in se ne izboljša z zdravljenjem, takoj prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom;** zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- **Če se vam pojavijo izpuščaj, majhne boleče izbokline v dimljah, pod pazduhami, na zadnjici ali pod dojkami ali mozolji pri korenini dlak, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, takoj ko je mogoče;** zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- slabost s siljenjem na bruhanje;
- rane ali bolečine v ustih (stomatitis);
- suha usta;
- suha koža;
- srbenje (pruritus);
- izpadanje las;
- vnetje lasnih mešičkov (folikulitis);
- nizke ravni fosfata (hipofosfatemija) in kalija (hipokaliemija) v krvi;

- glavobol;
- omotica;
- spremembe količine beljakovin (proteinurija) in sladkorja (glikozurija) v urinu;
- zmanjšano število določene vrste belih krvnih celic (eozinofilija);
- nenormalne laboratorijske vrednosti preiskav delovanja jeter (zvišana alanin aminotransferaza (ALT), zvišana aspartat aminotransferaza (AST));
- težave z jajčniki, kot so vročinski oblivi, nočno potenje, suhost nožnice in spremembe v menstrualnem ciklu, vključno z obdobji nerednih menstrualnih krvavitev ali izostankom menstrualne krvavitve (toksičnost za jajčnike);
- kašelj;
- okužbe zgornjih dihal (nosu in grla);
- težave z dihanjem (dispneja);
- krvavitve iz nosu (epistaksa);
- utrujenost;
- gripi podobni simptomi (gripi podobna bolezen).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- boleča kožna bolezen, ki povzroča bulice in abscese na območjih z znojnicami, kot so dimlje in pazduhe (hidradenitis);
- kožni rak (bazalnocelični karcinom, ploščatocelični karcinom). Simptomi so lahko majhna izboklina bele ali kožnate barve, luskasta rdeča lisa, odprta rana ali bradavica, na kateri se dela skorja ali zlahka zakrvavi;
- težave z ledvicami (bolezen ledvičnih tubulov);
- zlom kosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ogsiveo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ogsiveo

Učinkovina je nirogacestat (kot nirogacestat dihidrobromid).

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg nirogacestata (v obliki nirogacestat dihidrobromida).

Druge sestavine so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob in magnezijev stearat.

Obloga: makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer (E 1209), smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171), glicerol monokaprilat monokaprinat (tip 1), mono/digliceridi (E471), polivinilalkohol, delno hidroliziran (E 1203), barvilo sončno rumeno FCF (E 110), rumeni železov oksid (E 172).

Glejte poglavje 2 »Zdravilo Ogsiveo vsebuje laktozo, natrij in barvilo sončno rumeno«.

Izgled zdravila Ogsiveo in vsebina pakiranja

Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Ogsiveo 50 mg filmsko obložene tablete so okrogle tablete premera 8 mm, oranžne barve z vtisnjenim napisom »50« na eni strani. Tablete so v plastenki iz HDPE z zaporko, varno za otroke, in indukcijskim tesnilom, ki vsebuje 120 ali 180 tablet.

Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete/Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete

Zdravilo Ogsiveo 100 mg filmsko obložene tablete so okrogle tablete premera 10 mm, svetlo oranžne barve z vtisnjenim napisom »100« na eni strani.

Zdravilo Ogsiveo 150 mg filmsko obložene tablete so ovalne tablete velikosti 8,5 × 17,5 mm, rumeno-oranžne barve z vtisnjenim napisom »150« na eni strani.

Tablete so pakirane v kartonske škatle, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet v prozornih pretisnih oмотih PVC/PVDC, ki vsebujejo po 14 tablet na pretisni oмот.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>