

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar un tumor desmoide, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente por vía oral 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este dos veces al día, en donde el método comprende uno o más de:
- 5
- (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- 10
- (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- 15
- (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- 20
- (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100
- 25

mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

15 (g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos
20 veces al día.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende además uno o más de:

(h) cuando el paciente tiene una ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este;

25 (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave,

interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

5 (j) en caso de otra reacción adversa grave o en caso de una reacción adversa potencialmente mortal, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o un valor inicial y luego, después de considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa, (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y 10 (B) en caso de recurrencia de la reacción adversa grave o potencialmente mortal en la dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, suspender permanentemente el tratamiento con nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente 20 de base libre) dos veces al día.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la 25 administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (d) cuando el paciente tiene una hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (e) cuando el paciente tiene una hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (f) cuando el paciente tiene una hipopotasemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipopotasemia se resuelva a no más de una hipopotasemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de

100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (g) cuando el paciente tiene una ALT o AST de 3 a 5 veces LSN, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la ALT, la AST o ambas se resuelva a no más de 3 veces LSN o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (h) cuando el paciente tiene un ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende uno o más de:
- (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;
- (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o

sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

15 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

20 (f) cuando el paciente presenta hipocalcemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalcemia se resuelva a no más de una hipocalcemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de

25

base libre) dos veces al día; y

5 (g) cuando el paciente tiene ALT o AST de 3 a 5 veces el LSN, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el método comprende:

10 (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

15 (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

20 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

25 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal

farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en
10 una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal
15 farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

(g) cuando el paciente tiene una ALT o AST de 3 a 5 veces el LSN, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar
20 la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(h) cuando el paciente tiene una ALT o AST o más de 5 veces LSN, discontinuar permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o la sal farmacéuticamente de este;

25 (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, discontinuar permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal

farmacéuticamente aceptable de este; y

- (j) para otra reacción adversa grave o en el caso de una reacción adversa que ponga en riesgo la vida, suspender el nirogacestat o la sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o al valor inicial y luego, tras considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o la sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) tras la recurrencia de la reacción adversa grave o que pone en riesgo la vida a 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, discontinuar permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o la sal farmacéuticamente aceptable de este.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cuando el paciente tiene una reacción dermatológica de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción dermatológica se resuelva a no más de una reacción dermatológica de Grado 1 y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente tiene una mutación en el gen supresor de tumores de poliposis adenomatosa coli (APC).
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente tiene una mutación en el gen CTNNB1 (β -catenina).
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente fue tratado previamente con un inhibidor de la tirosina quinasa.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el paciente tiene

tumores intraabdominales.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el paciente es un adulto.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente
5 tiene antecedentes familiares de poliposis adenomatosa familiar.
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente tiene una enfermedad refractaria o recurrente después del tratamiento previo.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el paciente es un paciente sin tratamiento previo.
- 10 23. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el paciente es una mujer postmenopáusica.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los agentes reductores de ácido gástrico se evitan o se administran 4 horas después de la administración del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 25. Un método para tratar un tumor desmoide en un paciente que tiene antecedentes familiares de poliposis adenomatosa familiar que comprende administrar por vía oral al paciente 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día.
- 20 26. Un método para tratar un tumor desmoide en un paciente sin tratamiento previo que comprende administrar por vía oral al paciente 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este es nirogacestat dihidrobromuro.
28. El método de cualquiera de los reivindicaciones anteriores, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una $C_{\max}$ de nirogacestat de aproximadamente 480 a aproximadamente 950 ng/ml.
29. El método de cualquiera de los reivindicaciones anteriores, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una $C_{\max}$ de nirogacestat de aproximadamente 550 a aproximadamente 1100 ng/ml.
30. El método de la reivindicación 29, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una $C_{\max}$ de nirogacestat de aproximadamente 600 a aproximadamente 800 ng/ml.
31. El método de cualquiera de los reivindicaciones anteriores, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una AUC_{last} de nirogacestat menor a 4000 ng·h/ml.
32. El método de cualquiera de los reivindicaciones anteriores, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una AUC_{last} de nirogacestat de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng·h/ml.
33. El método de cualquiera de los reivindicaciones anteriores, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una AUC_{inf}

de nirogacestat de aproximadamente 2200 a aproximadamente 4800 ng·h/ml.

34. El método de la reivindicación 33, en donde el paciente, después de la administración inicial de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, exhibe una AUC_{inf} de nirogacestat de aproximadamente 2200 a aproximadamente 3300 ng·h/ml.
35. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente exhibe, a un estado de exposición estable de la administración de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un C_{max} un nirogacestat de aproximadamente 1000 a 1500 ng/ml.
36. El método de la reivindicación 35, en donde el paciente exhibe, a un estado de exposición estable de la administración de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un C_{max} un nirogacestat de aproximadamente 1100 a aproximadamente 1400 ng/ml.
37. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paciente exhibe, a un estado de exposición estable de la administración de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un AUC_{tau} un nirogacestat de aproximadamente 5000 a aproximadamente 8000 ng·h/ml.
38. El método de la reivindicación 37, en donde el paciente exhibe, a un estado de exposición estable de la administración de 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dos veces al día, un AUC_{tau} un nirogacestat de aproximadamente 6000 a aproximadamente 7000 ng·h/ml.
39. Un método para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita que

comprende administrarle de forma simultánea al paciente (i) nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) uno o más ingredientes adicionales activos para tratar mieloma múltiple, en donde el método comprende (A) administrarle al paciente por vía oral 150 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este dos veces al día, y (B) uno o más de:

(a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración

oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (f) cuando el paciente presenta hipocalemia de Grado 3 a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

15 (g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

40. El método de la reivindicación 39, en donde al paciente se le administra concomitantemente una terapia BCMA.

41. El método de la reivindicación 39 o 40, que comprende además uno o más de:

25 (h) cuando el paciente tiene una ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir

permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este;

5 (i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

10 (j) en caso de otra reacción adversa grave o en caso de una reacción adversa potencialmente mortal, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o un valor inicial y luego, después de considerar cuidadosamente el beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa, (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) en caso de recurrencia de la reacción adversa grave o potencialmente mortal en la dosis de 100 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, suspender
15 permanentemente el tratamiento con nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. Un método para tratar mieloma múltiple en un paciente que lo necesita que comprende administrarle de forma simultánea al paciente (i) nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (ii) uno o más ingredientes adicionales
20 activos para tratar mieloma múltiple, en donde el método comprende (A) administrarle al paciente por vía oral 100 mg (dosis equivalente de base libre) de nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable de este dos veces al día, y (B) uno o más de:

25 (a) cuando el paciente tiene una diarrea de Grado 3 que persiste durante al menos 3 días a pesar de la terapia médica máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la diarrea se resuelva a no más de

una diarrea de Grado 1 o un valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

5 (b) cuando el paciente tiene una foliculitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la foliculitis se resuelva a no más de una foliculitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

10 (c) cuando el paciente tiene una erupción maculopapular de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la erupción maculopapular se resuelva a no más de una erupción maculopapular de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este a una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

15 (d) cuando el paciente tiene hidradenitis de Grado 3, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hidradenitis se resuelva a no más de una hidradenitis de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

20 (e) cuando el paciente tiene hipofosfatemia de Grado 3 que persiste durante al menos 7 días a pesar de la terapia de reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipofosfatemia se resuelva a no más de una hipofosfatemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en
25 una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día;

(f) cuando el paciente presenta hipocalcemia de Grado 3 a pesar de la terapia de

reemplazo máxima, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la hipocalemia se resuelva a no más de una hipocalemia de Grado 1 o al valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día; y

(g) cuando el paciente tiene una alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) de 3 a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN), suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo hasta que la ALT, AST o ambas se resuelvan a no más de 3 veces el LSN o el valor inicial y luego reiniciar la administración oral del nirogacestat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día.

43. El método de la reivindicación 42, en donde al paciente se le administra concomitantemente una terapia BCMA.

44. El método de la reivindicación 42 o 43, que comprende además uno o más de:

(h) cuando el paciente tiene una ALT o AST de más de 5 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este;

(i) cuando el paciente tiene anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad grave, interrumpir permanentemente el tratamiento con el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(j) en caso de otra reacción adversa grave o en caso de una reacción adversa potencialmente mortal, suspender el nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este hasta que la reacción adversa se resuelva a no más de una reacción adversa de Grado 1 o un valor inicial y luego, después de considerar cuidadosamente el

- beneficio potencial y la probabilidad de recurrencia de la reacción adversa, (A) reiniciar la administración oral del nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable de este en una dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día y (B) en caso de recurrencia de la reacción adversa grave o potencialmente mortal en la dosis de 50 mg (dosis equivalente de base libre) dos veces al día, suspender permanentemente el tratamiento con nirogacestat o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.