

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 57,8 mg laktoosmonohüdraati.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab päikselloojangukollast FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 115,7 mg laktoosmonohüdraati.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab päikselloojangukollast FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 173,5 mg laktoosmonohüdraati.
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab päikselloojangukollast FCF (E 110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused kaksikkumerad oranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 8 mm ja mille ühel küljel on pimeerügis „50“.

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused heleoranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 10 mm ja mille ühel küljel on pimeerügis „100“.

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused kollakasoranžid õhukese polümeerikattega tabletid, mille laius on 8,5 mm, pikkus on 17,5 mm ja mille ühel küljel on pimeerügis „150“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Ogsiveo monoterapiana on näidustatud progresseeruvate desmoidsete kasvaja raviks täiskasvanud patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ogsiveoga peab alustama ja jälgima vähivastase ravi kogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 150 mg kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja üks annus õhtul. Ärge ületage seda annust.

Ravi kestus

Ravi Ogsiveoga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäädud annus

Kui patsiendid unustavad annuse võtmata, ei tohi nad lisaannust võtta. Patsiendid peavad võtma järgmise määratud annuse.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Tabelis 1 on esitatud soovitusel annuse kohandamiseks valitud kõrvaltoimete tekkel.

Muude tõsiste kõrvaltoimete või eluohtlike kõrvaltoimete korral tuleb Ogsiveo kasutamine katkestada, kuni reaktsioon on taandunud raskusastmele ≤ 1 või ravi eelseni. Ogsiveo kasutamist tohib uuesti alustada ainult annusega 100 mg kaks korda ööpäevas ning alles pärast võimaliku kasu ja kõrvaltoime kordumise tõenäosuse hoolikat kaalumist. Raskete või eluohtlike kõrvaltoimete kordumise korral tuleb Ogsiveo kasutamine lõplikult katkestada ka pärast ravi alustamist vähendatud annusega.

Annust peab muutma, kui patsiendil tekivad järgnevad kõrvaltoimed (raskusastmed vastavad kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)).

Tabel 1. Kõrvaltoimete tõttu soovitatav annuse muutmine Ogsiveoga ravitavatel patsientidel

Kõrvaltoime	Soovitatav tegevus
Kõhulahtisus	
3. astme kõhulahtisus, mis kestab ≥ 3 päeva vaatamata maksimaalsele ravile	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
Nahareaktsioonid	
3. astme follikuliit	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või algtasemeni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
3. astme makulopapuloosne lööve	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
3. astme hidradeniit	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
Elektrolüütide kõrvalekalded	
3. astme hüpofosfateemia, mis püsib maksimaalsest asendusravist hoolimata ≥ 7 päeva	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
3. astme hüpokaleemia vaatamata maksimaalsele asendusravile	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni reaktsiooni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
Maksanäitajate kõrvalekalded	
Alaniini aminotransferaas (ALAT) või aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $\geq 3...5 \times \text{ULN}$	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada kuni ALAT, ASAT või mõlemad on taandunud väärtuseni $< 3 \times \text{ULN}$ või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas.
ALAT või ASAT $> 5 \times \text{ULN}$	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada lõplikult.
Teised kõrvaltoimed	
Anafülaksia või muu raske ülitundlikkusreaktsioon	Ravi Ogsiveoga tuleb katkestada lõplikult.

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada. Kliinilised andmed 65-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada. Kasutamine raske neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada. Kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ogsiveo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2...18 aastat ei ole tõestatud. Struktuurse ja funktsionaalse kasvuga seotud võimalike ohutusprobleemide tõttu ei tohi Ogsiveod kasutada lastel alates sünnist kuni alla 2 aasta vanuseni. Praegu kättesaadavad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, kuid annustamise kohta ei saa mingeid soovitusi anda.

Manustamisviis

Ogsiveo on suukaudne ravim.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tablette ei tohi poolitada, närida ega purustada, sest praegu puuduvad teisi manustamisviise toetavad andmed.

Patsiendid peavad Ogsiveo võtmise ajal vältima greibi ja greibimahla tarbimist (vt lõik 4.5).

4.3. Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõhulahtisus

Nirogatsestaati saavatel patsientidel on teatatud kõhulahtisusest (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel tekib ravi ajal nirogatsestaadiga kõhulahtisus, tuleb jälgida ja ravida kõhulahtisuse vastaste ravimitega. 3. astme kõhulahtisuse korral, mis püsib ≥ 3 päeva vaatamata maksimaalsele ravile, tuleb nirogatsestaadi kasutamine katkestada, kuni kõhulahtisus on taandunud ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Nirogatsestaati saavatel patsientidel on teatatud dermatoloogilistest reaktsioonidest, sealhulgas makulopapuloosset lööbest, follikuliidist ja hidradeniidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb kogu ravikuuri vältel jälgida dermatoloogiliste reaktsioonide suhtes ja ravida kliiniliste näidustuste kohaselt. 3. astme dermatoloogiliste reaktsioonide korral tuleb nirogatsestaadi kasutamine katkestada kuni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Munasarjatoksilisus

Nirogatsestaati saavatel fertiilses eas naispatsientidel on teatatud munasarjatoksilisusest (vt lõik 4.8). Munasarjatoksilisusest, mis tuvastati reproduktiivhormooni ebanormaalse sisalduse või perimenopausaalsete sümptomite põhjal, teatati DeFi uuringus 75%-l fertiilses eas naisel, kes said

nirogatsestaati. On teatatud, et munasarjatoksilisus taandus ravi käigus 79%-l fertiilses eas naistest. Järelkontrolli teave on kättesaadav kõigi, välja arvatud kahe patsiendi kohta 27-st; pärast ravi lõpetamist teatati, et munasarjatoksilisus taandus kõigil fertiilses eas naistel, kelle kohta on olemas andmed (vt lõik 4.8). Nirogatsestaadi toime inimese fertiilsusele ei ole teada. Loomkatsete alusel võib naiste fertiilsus olla kahjustatud. Fertiilses eas naised tuleb enne ravi alustamist nirogatsestaadiga teavitada munasarjatoksilisuse riskist. Patsiente tuleb jälgida menstruaaltsükli regulaarsuse muutuste või östrogeenivaeguse sümptomite, sealhulgas kuumahoogude, öise higistamise ja tupekuivuse suhtes.

Elektrolüütide kõrvalekalded

Nirogatsestaati saavatel patsientidel on teatatud elektrolüütide sisalduse häiretest, sealhulgas hüpofosfateemiast ja hüpokaleemiast (vt lõik 4.8). Fosfaadi- ja kaaliumisisaldust tuleb regulaarselt jälgida ning vajaduse korral täiendada. 3. astme hüpofosfateemia korral, mis püsib vaatamata maksimaalsele asendusravile ≥ 7 päeva, tuleb nirogatsestaadi kasutamine katkestada kuni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2). Mis tahes kestusega 3. astme hüpokaleemia korral, mis püsib vaatamata maksimaalsele asendusravile, tuleb nirogatsestaadi kasutamine katkestada kuni taandumiseni vähemalt ≤ 1 . astmeni või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.2).

Maksanäitajate kõrvalekalded

Nirogatsestaati saavatel patsientidel on teatatud ALAT-i või ASAT-i sisalduse suurenemisest (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni analüüse tuleb regulaarselt jälgida. Kui ALAT või ASAT on ≥ 3 kuni $5 \times \text{ULN}$, tuleb ravi nirogatsestaadiga katkestada, kuni ALAT, ASAT või mõlemad on taandunud väärtuseni $< 3 \times \text{ULN}$ või ravi eelseni, seejärel tuleb ravi uuesti alustada annusega 100 mg kaks korda ööpäevas. Kui ALAT või ASAT on $> 5 \times \text{ULN}$, tuleb ravi nirogatsestaadiga lõplikult katkestada (vt lõik 4.2).

Mittemelanoomsed nahavähid

Nirogatsestaati saavatel patsientidel on teatatud mittemelanoomsetest nahavähkidest (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist nirogatsestaadiga ja rutiinselt ravi ajal nirogatsestaadiga tuleb teha nahauuringuid. Juhtumeid tuleb ravida kliinilise tava kohaselt ja patsiendid võivad jätkata ravi nirogatsestaadiga annust kohandamata.

Embrüofetaalne toksilisus – rasestumisvastased meetodid meestele ja naistele

Nirogatsestaadi manustamine rasedale võib loodet kahjustada (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Patsiente tuleb nõustada võimaliku riski osas lootele. Fertiilses eas naistel peab enne ravi alustamist nirogatsestaadiga olema negatiivne rasedustesti tulemus. Fertiilses eas naistel, kellel esineb amenorröa, tuleb ravi ajal nirogatsestaadiga kaaluda rasedustestide tegemist. Fertiilses eas naised, kes saavad nirogatsestaati, peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal nirogatsestaadiga ja 1 nädala jooksul pärast nirogatsestaadi viimase annuse manustamist (vt lõik 4.6). Fertiilses eas naistel tuleb viivitamata teatada oma tervishoiuteenuse osutajale teadaolevast või kahtlustatavast rasedusest ning nad peavad lõpetama nirogatsestaadi võtmise, kui nad rasestuvad.

Fertiilses eas naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal nirogatsestaadiga ja 1 nädala jooksul pärast nirogatsestaadi viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi (vt lõigud 2 ja 6.1). Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110) (vt lõigud 2 ja 6.1), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Üks polümeerikattega tablett sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg), mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“ (vt lõik 6.1).

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Nirogatsestaati metaboliseerib peamiselt CYP3A4 ja see on P-glükoproteiini (P-gp) substraat.

Ravimid, mis võivad suurendada nirogatsestaadi kontsentratsiooni plasmas

Mõõdukate kuni tugevate CYP3A4 inhibiitorite toime

Kliinilises uuringus suurendas itrakonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor ja P-gp inhibiitor) samaaegne manustamine nirogatsestaadi C_{max} -i 2,5 korda ja AUC-d 8,2 korda. Samaaegne manustamine koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega võib samuti põhjustada kliiniliselt olulist ekspositsiooni suurenemist.

Seetõttu tuleb vältida samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt klaritromütsiin, suukaudne ketokonasool, itrakonasool) ja CYP3A4 mõõdukate inhibiitoritega (nt erütromütsiin ja flukonasool).

Kaaluda tuleb alternatiivseid samal ajal kasutatavaid ravimeid, millel puudub või on minimaalne CYP3A4 pärssiv toime. Kui alternatiivsed ravimeetodid ei ole kättesaadavad, tuleb Ogsiveo kasutamine kohe katkestada ajavahemikuks, mille jooksul manustatakse tugevat või mõõdukat CYP3A4 inhibiitorit.

Patsiendid peavad Ogsiveo võtmise ajal vältima greibi ja greibimahla tarbimist, kuna need sisaldavad CYP3A4 inhibiitoreid (vt lõik 4.2).

Ravimid, mis võivad vähendada nirogatsestaadi kontsentratsiooni seerumis

Tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijate toime

CYP3A4 indutseerijate mõju nirogatsestaadi ekspositsioonile ei ole kliinilises uuringus hinnatud. Mõõdukad ja tugevad indutseerijad põhjustavad eeldatavasti nirogatsestaadi ekspositsiooni kliiniliselt olulist vähenemist, mis võib viia efektiivsuse vähenemiseni. Seetõttu tuleb vältida samaaegset ravi tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, fenobarbitaal ja naistepuna ürt) ja mõõdukate CYP3A indutseerijatega (nt efavirens ja etraviriin). Patsientidel, kellele on näidustatud CYP3A4 indutseerijad, tuleb valida alternatiivsed ravimid, millel on väiksem ensüümi indutseerimisvõime.

Hapet vähendavad ained

Nirogatsestaadi lahustuvus on pH-st sõltuv, lahustuvus väheneb märgatavalt, kui pH on suurem kui 6,0. Hapet vähendavate ainete (st H₂-retseptori antagonistide, prootonpumba inhibiitorite ja antatsiidide) mõju nirogatsestaadi ekspositsioonile ei ole kliinilises uuringus hinnatud, kuid nende ravimite koosmanustamine võib vähendada nirogatsestaadi biosaadavust. Ogsiveo samaaegne kasutamine prootonpumba inhibiitorite ja H₂-blokaatoritega ei ole soovitatav. Kui aga samaaegset kasutamist hapet vähendavate ainetega ei saa vältida, võib Ogsiveo manustamist ajastada, manustades Ogsiveod 2 tundi enne või 2 tundi pärast antatsiidide kasutamist.

Nirogatsestaadi toime teiste ravimite farmakokineetikale

CYP substraadid

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud ravimite koostoimeuuringus uuriti nirogatsestaadi korduvate annuste (95 mg üks kord ööpäevas) mõju midasolaami, tundliku CYP3A4 substraadi ekspositsioonile, tulemuseks oli midasolaami C_{max} -i 1,3-kordne suurenemine ja midasolaami AUC 1,6-kordne suurenemine. Nirogatsestaadi kliinilise annuse (150 mg kaks korda ööpäevas) mõju midasolaami ekspositsioonile ei ole uuritud ja see võib olla erinev. Ogsiveod ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatide (nt tsüklosporiin, takroliimus, digitoksiin, varfariin, karbamasepiin) samaaegse manustamisega.

Kuna nirogatsestaadi toimet süsteemsetele rasestumisvastaste steroidide ekspositsioonile ei ole uuritud, ei ole teada, kas nirogatsestaad vähendab süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.6).

In vitro uuringud näitasid, et nirogatsestaad võib indutseerida CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 ning seega on oht, et nirogatsestaad võib põhjustada nende ensüümide substraatide ekspositsiooni vähenemist. Kui CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraate manustatakse koos Ogsiveoga, tuleb hinnata substraadi vähenenud efektiivsust ja optimaalse plasmakontsentratsiooni säilitamiseks võib osutuda vajalikuks kohandada substraadi annust.

Ravimite transportersüsteemid

Ühekordse annusega ravimite koostoimeuuring näitas, et nirogatsestaad ei mõjutanud dabigatraani, P-gp substraadi ekspositsiooni, mis kinnitab kliiniliselt olulise P-gp inhibeerimise puudumist nirogatsestaadi poolt.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistel naistel ja rasestumisvõimeliste naispartneritega meestel tuleb soovitada ravi ajal Ogsiveoga rasestumist vältida (vt lõik 4.4).

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal Ogsiveoga ja 1 nädala jooksul pärast Ogsiveo viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4). Ei ole teada, kas nirogatsestaad vähendab süsteemse toimega hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Patsiente tuleb teavitada, et Ogsiveoga ravi ajal ja kuni 1 nädal pärast viimast annust tuleb kasutada vähemalt üht väga tõhusat rasestumisvastast meetodit (näiteks emakasisene vahend) või kaht täiendavat rasestumisvastast meetodit, millest üks peab olema barjäärimeetod. Rasestumisvõimelistel naistel tuleb teatada viivitamata oma tervishoiuteenuse osutajale teadaolevast või kahtlustatavast rasedusest ning nad peavad lõpetama Ogsiveo võtmise, kui nad rasestuvad. Rasestumisvõimelised

naised ei tohi ravi ajal Ogsiveoga ja 1 nädala jooksul pärast Ogsiveo viimase annuse manustamist annetada munarakke (ootsüüte).

Rasestumisvõimeliste naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal Ogsiveoga ja 1 nädala jooksul pärast Ogsiveo viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4). Meespatsiendid ei tohi ravi ajal Ogsiveoga ja 1 nädala jooksul pärast Ogsiveo viimase annuse manustamist annetada spermat.

Rasedus

Loomkatsete ja toimetehhanismi alusel võib Ogsiveo raseduse ajal kasutamine põhjustada kahjulikku toimet lootele. Ogsiveo on rasedatele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3). Rasestumisvõimelistel naistel peab enne ravi alustamist Ogsiveoga olema rasedustest negatiivne. Fertiilses eas naistel, kellel esineb amenorröa, tuleb ravi ajal Ogsiveoga kaaluda rasedustestide tegemist. Patsiente tuleb nõustada võimaliku riski osas lootele. Kui naine rasestub Ogsiveo kasutamise ajal, tuleb ravi katkestada. DeFi uuringus osalenud naine, kes rasestus nirogatsestaadi kasutamise ajal, teatas iseeneslikust abordist.

Imetamine

Puuduvad andmed nirogatsestaadi või selle metaboliitide esinemise kohta inimese või looma piimas või selle mõju kohta rinnapiima saavale lapsele või piima tootmisele. Rinnaga toidetaval lapsel tekkida võivate tõsiste kõrvaltoimete tõttu ei tohi naised imetada ravi ajal Ogsiveoga ja 1 nädala jooksul pärast Ogsiveo viimase annuse manustamist (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid inimestel ei ole läbi viidud. Ogsiveo toime inimeste fertiilsusele ei ole teada. Loomkatsete alusel võib meeste ja naiste fertiilsus saada kahjustatud (vt lõik 5.3).

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Ogsiveo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna nirogatsestaati kasutavatel patsientidel võivad tekkida väsimus ja pearinglus (vt lõik 4.8), peavad selliste kõrvaltoimetega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlikud.

4.8. Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on kõhulahtisus (85%), lööve (65%), munasarjatoksilisus fertiilses eas naistel (60%), iiveldus (59%), väsimus (50%), hüpofosfateemia (50%), peavalu (40%) ja stomatiit (40%).

Kõige sagedamini teatatud raske kõrvaltoime oli munasarjatoksilisus (enneaegne menopaus, 3%). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (16%) ja hüpofosfateemia (13%).

Kõrvalnähtude tõttu katkestati ravi nirogatsestaadiga lõplikult 19%-l patsientidest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, olid kõhulahtisus (5%), munasarjatoksilisus (5%) ja ALAT-i suurenemine (3%).

Kõrvaltoimete tõttu katkestati nirogatsestaadi annustamine 59%-l juhtudest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu annustamine katkestati, olid kõhulahtisus (11%), makulopapuloosne lööve (10%), hüpofosfateemia (6%) ja iiveldus (5%).

Kõrvaltoimete tõttu vähendati nirogatsestaadi annust 44%-l juhtudest. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mille tõttu vähendati nirogatsestaadi annust, olid kõhulahtisus (9%), makulopapuloosne lööve (6%), stomatiit (3%) ja hüpofosfateemia (3%).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kui ei ole teisiti märgitud, põhineb kõrvaltoimete esinemissagedus kõigi põhjuste kõrvaltoimete esinemissagedusel, mis tuvastati 88 patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes nirogatsestaati 150 mg kaks korda ööpäevas mediaankestusega 21,5 kuud.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	3. kuni 4. astme
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage	Sage
	Stomatiit ^a	Väga sage	Sage
	Suukuivus	Väga sage	--
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^b	Väga sage	Sage
	Alopeetsia	Väga sage	--
	Follikuliit	Väga sage	Sage
	Hidradeniit	Sage	Sage
	Kuiv nahk	Väga sage	--
	Sügelus	Väga sage	--
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Basaalrakk-kartsinoom	Sage	--
	Lamerakuline ^c kartsinoom	Sage	--
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage
	Hüpokaleemia	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage	--
	Pearinglus	Väga sage	--
Uuringud	Proteinuuria	Väga sage	--
	Glükosuuria	Väga sage	--
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	Väga sage	--
Neerude ja kuseteede häired	Neerutorukeste häire	Sage	--
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Luumurd ^d	Sage	--
Maksa ja sapiteede häired	ALAT-i sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
	ASAT-i sisalduse suurenemine	Väga sage	Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Munasarjatoksilisus ^e	Väga sage	--
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Väga sage	--
	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^f	Väga sage	--

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	3. kuni 4. astme
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Düspnoe	Väga sage	--
	Ninaverejooks	Väga sage	--
	Väsimus	Väga sage	Sage
	Gripilaadne haigus	Väga sage	--

^a Stomatiit hõlmab stomatiiti, suuhaavandeid, suuvalu ja suu-neeluvalu.

^b Lööve hõlmab makulopapulooset löövet, aknetaolist dermatiiti, löövet, erütematooset löövet, sügelevat löövet ja papulooset löövet.

^c Lamerakk-kartsinoom, sealhulgas naha lamerakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom.

^d Luumurd hõlmab luumurdu, jalaluumurdu, käeluumurdu, randmeluuluumurdu, puusapiirkonna luumurdu ja roidemurdu.

^e Munasarjatoksilisus hõlmab munasarjade puudulikkust, enneaegset menopausi, amenorröad, oligomenorröad, ebaregulaarset menstruatsiooni, düsmenorröad, tugevat menstruaalverejooksu, vulvovaginaalset kuivust, kuumahooget, anti-Mülleri hormooni (AMH) sisalduse vähenemist ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) sisalduse suurenemist.

^f Ülemiste hingamisteede infektsioon hõlmab ülemiste hingamisteede infektsiooni, viiruslikku ülemiste hingamisteede infektsiooni, ägedat sinusiiti ja sinusiiti.

-- See tähendab, et juhtudest ei ole teatatud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool kirjeldatud andmed kajastavad juhuslikustatud topeltpimeda III faasi DeFi uuringu tulemusi desmoidsete kasvajatega patsientidel, keda raviti 150 mg nirogatsestaadiga (N = 69) kaks korda ööpäevas või platseeboga (N = 72) kaks korda ööpäevas.

Kõhulahtisus

DeFi uuringu topeltpimedas faasis teatati kõhulahtisusest 84%-l nirogatsestaati saanud patsientidest võrreldes 35% platseebot saanud patsientidega. 3. astme sündmusi esines vastavalt 16%-l ja 1%-l patsientidest (vt lõik 4.4). ≤ 2. astme kõhulahtisus taandus 74%-l patsientidest, kes jätkasid ravi nirogatsestaadiga. Mediaanaeg esimese kõhulahtisuse tekkeni nirogatsestaati saanud patsientidel oli 9 päeva (vahemik 2...234 päeva). Kõhulahtisuse tõttu vähendati annust 10%-l patsientidest ja ravi katkestati 7%-l nirogatsestaati saanud patsientidest.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

DeFi uuringu topeltpimedas faasis teatati dermatoloogilistest reaktsioonidest sagedamini nirogatsestaati saanud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel; nende hulka kuulusid makulopapuloosne lööve (32% vs. 6%), hidradeniit (9% vs. 0) ja follikuliit (13% vs. 0) (vt lõik 4.4). Mediaanaeg lööbe tekkimiseni oli 22 päeva (vahemik 2...603 päeva). Naha ja nahaaluskoe kahjustuste tõttu vähendati annust 9%-l nirogatsestaati saanud patsiendist, sealhulgas makulopapuloosse lööbe korral 4%-l ja hidradeniidi korral 3%-l. Makulopapuloosne lööve põhjustas ravi katkestamise 1%-l juhtudest.

Munasarjatoksilisus

DeFi uuringu topeltpimedas faasis teatas 75% fertiilses eas naistest, kes said nirogatsestaati, munasarjatoksilisusest (määratletud kui munasarjapuudulikkus, enneaegne menopaus, amenorröa, oligomenorröa ja menopaus) võrreldes platseebot saanud patsientidega. Kõik kolm tõsist munasarjatoksilisuse kõrvaltoimet olid enneaegsed menopausid ja see moodustas 11% osalejate teatatud kõigist munasarjatoksilisustest. Mediaanaeg munasarjatoksilisuse esmase ilmnemiseni oli 8,9 nädalat (vahemik 1 päev kuni 54 nädalat) ja üldine mediaankestus oli 18,9 nädalat (vahemik 11 päeva kuni 215 nädalat). On teatatud, et munasarjatoksilisus taandus ravi käigus 79%-l fertiilses eas naistest. Järelekontrolli teave on kättesaadav kõigi, välja arvatud kahe patsiendi kohta 27-st; pärast ravi

lõpetamist teatati, et toksilisus munasarjadele taandus kõigil fertiilses eas naistel, kelle kohta on olemas andmed. Mediaanaeg lahenemiseni pärast nirogatsestaadi kasutamise katkestamist oli 10,9 nädalat (vahemik 4...18 nädalat). Nirogatsestaadi toime fertiilsusele ei ole teada (vt lõik 4.4). Tuvastati kokkupuute-vastuse suhe nirogatsestaadi ja seerumi folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) sisalduse vahel, kusjuures FSH sisaldus suurenes lineaarselt koos nirogatsestaadi seerumikontsentratsiooniga suurenemisega.

Elektrolüütide kõrvalekalded

DeFi uuringu topeltpimesdas faasis nirogatsestaati saanud patsientidel teatati elektrolüütide kõrvalekalletest, sealhulgas hüpofosfateemiast (43%) ja hüpokaleemiast (12%), võrreldes platseebot saanud patsientidega vastavalt 7% ja 1%. Mediaanaeg hüpofosfateemia ja hüpokaleemia esmase tekkeni oli vastavalt 15 päeva (vahemik 1...833 päeva) ja 15 päeva (vahemik 1...57 päeva). 3. astme hüpofosfateemiat ja hüpokaleemiat esines 3%-l nirogatsestaati saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt lõik 4.4). Hüpofosfateemia ja hüpokaleemia tõttu vähendati annust vastavalt 4%-l ja 1%-l nirogatsestaati saanud patsientidest. Hüpofosfateemia põhjustas annuse katkestamise 1%-l nirogatsestaati saanud patsientidest.

Maksanäitajate kõrvalekalded

DeFi uuringu topeltpimesdas faasis teatati ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemistest vastavalt 19%-l ja 17%-l nirogatsestaati saanud patsientidest võrreldes vastavalt 8% ja 11% platseebot saanud patsientidega. Mediaanaeg ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemise esmase ilmnemiseni oli vastavalt 22 päeva (ALAT vahemik 8...924 päeva; ASAT vahemik 1...1023 päeva). 3. astme ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemist ($> 5 \times \text{ULN}$) esines 3%-l nirogatsestaadiga ravitud patsientidest võrreldes 1%-ga platseeborühmas (vt lõik 4.4). ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemise tõttu vähendati annust 1%-l nirogatsestaati saanud patsientidest. ALAT-i ja ASAT-i sisalduse suurenemine põhjustas annuse katkestamise vastavalt 4%-l ja 3%-l nirogatsestaati saanud patsientidest.

Mittemelanoomsed nahavähid

DeFi uuringu topeltpimesdas faasis nirogatsestaati saanud patsientidel teatati sagedamini mittemelanoomsetest nahavähkidest kui platseebot saanud patsientidel, sealhulgas lamerakk-kartsinoomist (3% vs. 0) ja basaalarakk-kartsinoomist (1% vs. 0), kusjuures üks patsient teatas mõlemast mittemelanoomse nahavähi tüübist (vt lõik 4.4). Väljaspool DeFi uuringu topeltpimesdat faasi teatati veel kahest mittemelanoomse nahavähi juhtumist.

Proksimaalsete neerutuubulite efekt

DeFi uuringu topeltpimesdas faasis täheldati glükosuuriat ja proteinuuriat vastavalt 52%-l ja 46%-l nirogatsestaati saanud patsientidest võrreldes vastavalt 1% ja 39% platseebot saanud patsientidega. Mediaanaeg glükosuuria ja proteinuuria esmase tekkeni oli vastavalt 85 päeva (vahemik 55...600 päeva) ja 72 päeva (vahemik 38...937 päeva). Üks DeFi uuringus osalenud patsient teatas neerutuubulite häirest, millega kaasnes kusihaape, glükoosi ja fosfaadi suurenenud eritumine uriiniga, kuid tal ei esinenud väikse molekulmassiga valkude (beeta2-mikroglobuliin) liigset eritumist ega muutusi neerufunktsioonis. See kõrvaltoime oli ravitav annuse vähendamisega.

Luumurd

DeFi uuringu topeltpimesdas faasis teatati luumurdudest 6%-l nirogatsestaati saanud patsientidest võrreldes platseebot saanud patsientidega. Kõik teated luumurdude kohta olid mittetõsised ja 1. või 2. raskusastmega. Mediaanaeg luumurrusündmuste esmase ilmnemiseni nirogatsestaati saanud patsientidel oli 125 päeva (vahemik 1...739 päeva). Luumurrujuhtumite tõttu ei vähendatud annust ega katkestatud ravi ühelgi nirogatsestaati saanud patsiendil.

Lapsed

Epifüüsi häirest, mis väljendub epifüüsi kasvuplaadi laienemisena, teatati neljal 26-st (15%) avatud kasvuplaadiga lapsediendist, keda raviti nirogatsestaadiga väljaspool DeFi uuringut. Sündmused hõlmasid epifüsiolüüsi, puusaluumurdu, epifüüsihäireid ja osteonekroosi. Kõik neli lapsediendit olid vanuses 11...12 aastat. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9. Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Ogsiveo üleannustamise sümptomid on eeldatavasti selle farmakoloogiliste toimete pikenemine ning need võivad hõlmata kõhulahtisust, iiveldust, oksendamist, hüpofosfateemiat, transaminaaside aktiivsuse suurenemist ja ninaverejooksu.

Üleannustamise ravi

Valkudega ulatusliku seondumise tõttu eeldatakse, et Ogsiveo ei ole dialüüsitar normaalse seerumi valgusisaldusega patsientidel. Üleannustamise korral tuleb ravi Ogsiveoga lõpetada ja rakendada sümptomaatilise ja toetava ravi võtteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XX81

Toimemehhanism

Nirogestestaat on pöörduv ja mittekonkureeriv gammasekretaasi inhibiitor, mis blokeerib notsireseptori proteolüütilist aktivatsiooni.

Südame elektrofüsioloogia

Nirogatsestaadi kontsentratsiooni mõju QTc-intervalli piknemisele ennustati mudelipõhise analüüsi abil. QTcF-i eeldatava keskmise muutuse 90% usaldusvahemikud olid üle terapeutiliste annuste eeldatava C_{max} -i juures alla 10 msek. Seetõttu ei seostata Ogsiveo terapeutilise annustamisega kliiniliselt olulist QTcF-i intervalli piknemist.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

DeFi uuring oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, juhuslikustatud (1 : 1), topeltpime, platseebokontrolliga III faasi uuring progresseeruva desmoidse kasvaja täiskasvanud patsientidel. Sobilikud olid patsiendid, kellel olid histoloogiliselt kinnitatud desmoidsed kasvaja, mis olid RECIST v1.1 järgi 12 kuu jooksul pärast sõeluuringut progresseerunud $\geq 20\%$ ja kelle haiguse jätkuv progresseerumine ei põhjustanud patsiendile vahetut olulist riski. Juhuvalik kihistati sihtkasvaja asukoh(t)a(de) järgi (kõhusisene või kõhuväline). Patsiendid, kellel oli mitu sihtkasvajat, mis paiknesid nii kõhusiseses kui ka kõhuvälises asukohas, klassifitseeriti kõhusiseseks. Patsiendid said suukaudselt 150 mg nirogatsestaati või platseebot kaks korda ööpäevas 28-päevaste tsüklitena kuni haiguse progresseerumiseni, surmani või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elumus (*progression-free survival*, PFS). Progresseerumist määrati radiograafiliselt RECIST v1.1 kriteeriumite järgi sõltumatu tsentraalse kuvamisülevaate põhjal või uurija kliinilise hinnangu alusel, mida kinnitas pimendatud sõltumatu keskne hindamine või surm mis tahes põhjusel. Efektiivsuse lisameetmed hõlmasid objektiivse ravivastuse määra (*objective response rate*, ORR), valu muutust algtasemest 10. tsüklis, desmoidse kasvaja spetsiifiliste sümptomite raskusastme muutust algtasemest 10. tsüklis, rolli ja füüsilise funktsioneerimise muutust algtasemest 10. tsüklis ning üldise elukvaliteedi muutust algtasemest 10. tsüklis. Valu mõõdeti valu mõõteskaala (*Brief Pain Inventory*, BPI) 7 päeva keskmise põhjal kolmandast küsimusest (s.o kõige tugevam valu). Desmoidse kasvaja spetsiifiliste sümptomite raskusastet ja füüsilist toimetust mõõdeti skaalaga *GOwner / DTRF DEsmoid Symptom / Impact Scale* (GODDESS).

Uuringusse juhuvaliti kokku 142 patsienti: 70 nirogatsestaadi rühma ja 72 platseebo rühma. Üleüldine mediaanvanus oli 34 aastat (vahemikus 18...76); 4% olid 65-aastased või vanemad; 65% olid naised; 83% valgest rassist, 6% mustast rassist, 3% Aasia päritolu ja 8% muu; 73%-l oli ECOG sooritusvõime (*performance status*, PS) 0, 27%-l oli ECOG PS 1 ja < 1%-l oli ECOG PS 2. 23%-l patsientidest oli kõhusisene haigus või nii kõhusisene kui ka kõhuväline haigus ning 77%-l oli ainult kõhuväline haigus. 41%-l patsientidest oli mitme koldega haigus ning 59%-l oli ühe koldega haigus. 105-st teadaoleva somaatilise kasvaja mutatsiooni staatusega patsiendist 81%-l oli *CTNNB1* mutatsioon ja 21%-l *APC* mutatsioon. 17%-l patsientidest oli perekonnaanamneesis perekondlik adenomatoosne polüpoos (*familial adenomatous polyposis*, FAP). 23% patsientidest ei olnud varem ravi saanud ja 44% olid saanud ≥ 3 eelnevat ravi. Eelnev ravi hõlmas süsteemset ravi (61%), kirurgilist operatsiooni (53%) ja kiiritusravi (23%). 36% patsientidest olid varem saanud keemiaravi ja 33% ravi türosiinkinaasi inhibiitoriga. 50%-l oli algtasemel BPI-SF-i kolmanda küsimuse (tugevaim valu) skoor ≥ 2 .

Tõhususe tulemused ITT populatsioonist, mis hõlmas kõiki juhuvalitud patsiente, on esitatud allpool. PFS ja ORR paranesid nirogatsestaadi kasuks sõltumata algtaseme tunnustest, sealhulgas kasvaja asukoht ja eelnevate ravimeetodite tüüp.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused RECIST 1.1 progresseeruvate desmoidsete kasvajatega patsientidel

	Nirogatsestaat N = 70	Platseebo N = 72
Progressioonivaba elumus		
Juhtudega patsientide arv (%)	12 (17)	37 (51)
Radiograafiline progressioon ^a	11 (16)	30 (42)
Kliiniline progressioon ^a	1 (1)	6 (8)
Surm	0	1 (1)
Mediaan (kuudes), 95% CI) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4, NR)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,29 (0,15, 0,55)	
p-väärtus ^c	< 0,001	
Objektiivse ravivastuse määr ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95% CI ^d	(29,8, 53,8)	(3,1, 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-väärtus ^e	< 0,001	

Lühendid: CI (*confidence interval*): usaldusvahemik; CR (*complete response*): täielik ravivastus; ORR: objektiivne ravivastuse määr; PR: osaline ravivastus; NR (*Not Reached*): ei ole saavutatud

^a Hindas ravist mitteteadlik sõltumatu keskne hindamiskomitee (*blinded independent central review*).

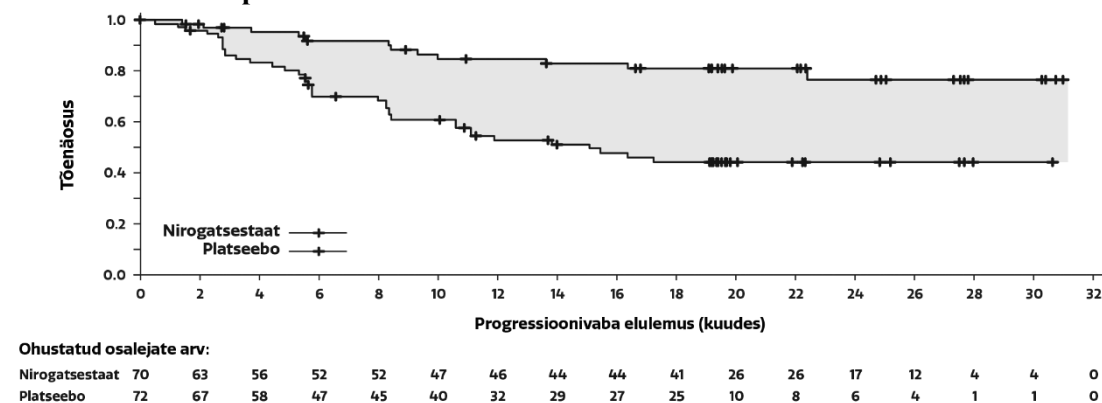
^b Saadud Kaplani-Meieri meetodika abil.

^c p-väärtus ühepoolse stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

^d Saadud binoomjaotusel põhineva täpse meetodi abil.

^e p-väärtus saadi kahepoolse Cochran-Manteli-Haenszeli testi põhjal.

Joonis 1. PFS-i Kaplani-Meieri kõver



Märkus. Mediaan ja 95% usaldusvahemikud määrati Kaplani-Meieri meetodil. Sündmuste vähesel arvul tõttu niogatsestaadi rühmas ei olnud võimalik saada Kaplani-Meieri hinnangut progresseerumiseni kuluva mediaanaja kohta.

Patsientide teatatud tulemusnäitajad

PFS-i tulemusi toetas patsiendi enda teatatud tugevaima valu muutus algtasemega võrreldes, mis oli 10. tsükli niogatsestaadi rühma kasuks (−1,6 vs. −0,2; LS-i keskmine erinevus: −1,3; 95% usaldusvahemik: −2,1...−0,6; p < 0,001).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ogsiveoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pehmete kudede sarkoomi ravi korral. (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nirogatsestaadi maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 1,5 tundi pärast suukaudset manustamist. Nirogatsestaadi absoluutne biosaadavus pärast suukaudset manustamist on ligikaudu 19,2% (vahemik: 16,2...24,3%).

Jaotumine

Nirogatsestaadi vere ja plasma suhe inimestel on hinnanguliselt ligikaudu 0,5. *In vitro* seonduvus inimese seerumi valkudega on ligikaudu 99,6%. Nirogatsestaad seondub tugevalt nii inimese seerumi albumiini kui ka α -1 happelise glükoproteiiniga, kuid suurema afiinsusega α 1 happelise glükoproteiini suhtes. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnati nirogatsestaadi näivaks suukaudseks jaotusruumalaks desmoidse kasvajaga patsientidel 1430 litrit.

Biotransformatsioon

Nirogatsestaad metaboliseerub ulatuslikult peamiselt CYP3A4 kaudu. *In vitro* andmetega ei tuvastanud olulisi ega aktiivseid metaboliite. Puuduvad teadmised peamiste või aktiivsete metaboliitide kohta *in vivo* piirangute tõttu radioaktiivselt märgistamata metaboliitide tuvastamisel. Vereringes ja väljaheites on tuvastatud arvukalt vähemolulisi metaboliite.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud nirogatsestaadi ühekordset suukaudset annust eritub tervetel isikutel ligikaudu 65% annusest 13 päeva jooksul pärast manustamist; 38% eritub roojaga, 17% uriiniga ja 10% eritunud märgistusest leidub väljahingatavas õhus. Muutumatul kujul nirogatsestaad moodustas uriinis vähem kui 0,01% ja roojas vähem kui 0,5% manustatud annusest.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnati desmoidse kasvaja populatsioonis näivaks lõplikuks eritumise poolväärtusajaks ligikaudu 23 tundi. Näiv suukaudne süsteemne kliirens on ligikaudu 45 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nirogatsestaadi ekspositsioon suureneb ühekordsete ja kordusannuste suurenedes, kusjuures proportsionaalne suurenemine toimub annusvahemikus 50...150 mg.

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 7 päeva jooksul pärast korduvat manustamist. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnati desmoidse kasvajaga patsientidel akumulatsioonisuhteks ligikaudu 1,5.

Eirühmad

Maksakahjustuse mõju

Nirogatsestaadi farmakokineetikat kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel hinnati Childi-Pugh' klassifikatsiooni alusel. Mõõduka maksakahjustus ei mõjutanud nirogatsestaadi koguekspositsiooni (AUC), kuid maksimaalne ekspositsioon (C_{max}) vähenes 28%, kusjuures jaotusruumala oli suurem ja poolväärtusaeg pikem.

Neerukahjustuse mõju

Neerukahjustuse mõju nirogatsestaadi farmakokineetikale ei ole spetsiaalses kliinilises uuringus hinnatud. Populatsioonifarmakokineetilise (PopFK) analüüsi mudelis ei täheldatud neerufunktsiooni testide ja nirogatsestaadi farmakokineetika vahel kliiniliselt olulist seost. PopFK analüüsi kaasatud 335 isikut oli vastavalt kaks kerge ja mõõduka neerukahjustusega isikut. PopFK analüüsi ei kaasatud ühtegi raske neerukahjustusega isikut.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja koertel tehtud korduvannuse toksilisuse uuringutes seostati enamik toksilisustest gammasekretaasi inhibeerimisega. Mõjude hulka kuulusid munasarjade atroofia, muutused innatsükliis, soolestikuga seotud lümfoide rakkude arvu vähenemine ja mesenteriaalsete lümfisõlmede rakkude arvu vähenemine. Rottidel tehtud uuringus täheldati kasvuplaadi paksenemist. Lisaks ilmnes rottidel tehtud uuringus kõigi hinnatud annuste korral annusest sõltuval viisil krooniline progresseeruv nefropaatia, kopsu fosfolipidoos ja süljenäärmete nekroos. Koertel tehtud uuringus esinesid raviga seotud kõrvaltoimed soolestikus, põrnas, sapipõies, maksas, neerudes, munandites ja munasarjades. Enamikul koertest olid soolestiku ja maksa leiud seotud üldise põletiku ning sellega seotud kliiniliste patoloogiliste muutustega. Kolmekuulistes suukaudse manustamise toksilisuse uuringutes rottidel ega koertel NOAEL-i ei tuvastatud. Rottidel tehtud uuringus oli väikseim annus 5 mg/kg ööpäevas (inimese ekvivalentannus 50 mg ööpäevas) ja koertel 2 mg/kg ööpäevas (inimese ekvivalentannus 70 mg ööpäevas). Süsteemsed ekspositsioonid olid samuti väiksemad kui inimestel saavutatav süsteemne ekspositsioon (AUC) nirogatsestaadi manustamisel annuses 150 mg kaks korda ööpäevas.

Kartsinogeensus

Notsisignaallirajal näib olevat nii onkogeenset kui ka kasvaja kasvu pärssivat toimet. Nirogatsestaadi kartsinogeenset potentsiaali hinnati 6-kuulises uuringus transgeensetel rasH2-hiirtel. Annustes kuni 100 mg/kg ööpäevas täheldati hemangiosarkoomi esinemissageduse suurenemist. Annuses 100 mg/kg ööpäevas olid süsteemsed ekspositsioonid (AUC) väiksemad (0,2 korda) kui inimestel, kellele manustati nirogatsestaati 150 mg kaks korda ööpäevas. Kartsinogeenset potentsiaali rottidel ei ole uuritud.

Reproduktiivne ja arengutoksilisus

Nirogatsestaat vähendas nii isaste kui ka emaste rottide fertiilsusnäitajaid, mis oli korrelatsioonis munasarjade atroofia, munandite massi vähenemise ja spermatoosoidide liikuvuse vähenemise ning spermatoosoidide morfoloogiale avalduva mõjuga. Lisaks esines fertiilsusuuringutes varajast embrüo kaotust. Embrüofetaalse arengu esialgses uuringus põhjustas nirogatsestaat ellujäänud embrüote korral märkimisväärselt ja annusest sõltuvat embrüo kaotust, varajast resorptsiooni ja loote kaalu vähenemist. Need toimed ilmnesid annuse 20 mg/kg ööpäevas korral, mille tulemuseks oli süsteemne ekspositsioon, mis oli väiksem (ligikaudu 0,45 korda) võrreldes inimese ekspositsiooniga pärast nirogatsestaadi manustamist annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E 1209)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Glütseroolmonokaprülökapaarat (I tüüp) / mono-/diglütseriidid (E471)
Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud (E1203)
FD&C kollane nr 6 / päikeseloojangukollane FCF-alumiiniumlakk (E110).
Kollane raudoksiid (E172)

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel lastekindla korgi ja pitseerimiskettaga, mis sisaldab 120 või 180 tabletti.

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistvad alumiiniumfooliumiga PVC/PVDC blistrid, mis sisaldavad 14 tabletti. Üks pakend sisaldab 56 tabletti 4 blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaadid või jäätmematerjal hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1932/001
EU/1/25/1932/002
EU/1/25/1932/003
EU/1/25/1932/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. august 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Ogsiveo (nirogatsetaadi) turustamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima haridusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja muud programmi aspektid.

Haridusprogrammi eesmärk on minimeerida Ogsiveo (nirogatsetaadi) emakasisest kokkupuudet ja sellest tulenevat võimalikku embrüofetaalse toksilisuse riski.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Ogsiveod (nirogatsestaati) turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavalt Ogsiveod määravad, või patsientidel, kes eeldatavalt Ogsiveod (nirogatsestaati) kasutavad, juurdepääs järgmistele õppematerjalidele:

- arsti õppematerjal,
- patsiendi teabekaart.

Arsti õppematerjal

- Ravimi omaduste kokkuvõtte
- Tervishoiutöötaja juhend: tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmisi tähtsaid elemente.
 - Nirogatsestaadi manustamine rasedale võib põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi, sh loote kaotust.
 - Nirogatsestaat on vastunäidustatud rasedatele ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
 - Enne ravi alustamist nirogatsestaadiga tuleb teha rasedustest, mis peab olema negatiivne.
 - Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal nirogatsestaadiga ja 1 nädala jooksul pärast nirogatsestaadi viimase annuse manustamist.
 - Nirogatsestaat võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.
 - Patsientidele tuleb soovitada kasutada vähemalt üht väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (näiteks emakasisest vahendit) või kaht teineteist täiendavat rasestumisvastast meetodit, sh barjäärimeetodit.
 - Rasestumisvõimelisi naispatsiente tuleb enne nirogatsestaadiga ravi alustamist teavitada embrüofetaalsete kahjustuse võimalikust riskist ja sobivate rasestumisvastaste vahendite kasutamisest.
 - Rasestumisvõimelistel naistel, kellel esineb amenorröa, tuleb ravi ajal nirogatsestaadiga kaaluda rasedustestide tegemist.
 - Rasestumisvõimeliste naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal nirogatsestaadiga ja 1 nädala jooksul pärast nirogatsestaadi viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid eostamisvastaseid vahendeid.
 - Patsiente tuleb teavitada, et nad peavad raseduse kahtluse korral sellest kohe oma arstile teatama.
 - Patsientidele tuleb anda patsiendikaart.

Patsiendi teabekaart

- Patsiendi hoiatuskaart: patsiendikaart peab sisaldama järgmisi tähtsaid elemente.
 - Nirogatsestaadi manustamine raseduse ajal võib põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi, sh loote kaotust.
 - Rasestumisvõimelised naispatsiendid ja rasestumisvõimeliste naispartneritega meespatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal nirogatsestaadiga ja 1 nädala jooksul pärast nirogatsestaadi viimase annuse manustamist.

- Kui te olete naine, kes on rasestumisvõimeline, või mees, kelle partner on rasestumisvõimeline, peate kasutama vähemalt ühte väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (nagu emakasisene vahend) või kaht täiendavat rasestumisvastast meetodit, sh barjäärimeetodit.
- Kui kahtlustate nirogatsestaadiga ravi ajal rasedust, võtke viivitamata ühendust teid raviva onkoloogiga. Te ei tohi nirogatsestaati võtta, kui olete rase.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
Taotleja peab välja töötama tõhusad meetmed (st optimeeritud preparaadi, tootmisprotsessi ja/või kontrollistrateegia) tagamaks, et ASYM-136911 ja ASYM-136912 lisandite summa ei ületaks vastuvõetavat piirmäära (AI) 5 µg ööpäevas, ning esitama asjakohase muudatuse muudatuse(t)e rakendamiseks ja karmistama vabanemise ja säilivusaja spetsifikatsiooni piirnormi NMT 1,5 µg ööpäevas valmistootes. Aruanne tuleb esitada.	2027. aasta III kvartal 2026. aasta III kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirogatsestaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast FCF (E110). Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Õhukese polümeerikattega tablett
120 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tablett tervelt alla. Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1932/001 120 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/25/1932/002 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ogsiveo 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ogsiveo 50 mg tabletid
nirogatsestaad

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi ja E110, enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

tablett
120 tabletti
180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne. Neelake tablett tervelt alla.
Ärge poolitage, purustage ega näringe tabletti. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SpringWorks Therapeutics

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1932/001 120 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/25/1932/002 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirogatsestaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg nirogatsestaati
(nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast FCF (E110). Lisateabe saamiseks lugege pakendi
infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Neelake tablett tervelt alla. Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1932/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ogsiveo 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirogatsestaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirogatsestaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg nirogatsestaati
(nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast FCF (E110). Lisateabe saamiseks lugege pakendi
infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU

Õhukese polümeerikattega tablett
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1932/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ogsiveo 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirogatsestaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
nirogatsestaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ogsiveo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ogsiveo võtmist
3. Kuidas Ogsiveod kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ogsiveod säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ogsiveo ja milleks seda kasutatakse

Ogsiveo on ravim, mis sisaldab toimeainena nirogatsestaati. See inhibeerib gammasekretaasi nimelist valku. Gammasekretaasi inhibiitorid ravivad vähki, peatades teatud vähirakkude kasvus osalevate valkude aktiivsuse.

Ogsiveod kasutatakse täiskasvanutel progresseeruvate desmoidsete kasvujate raviks (need on pehmetekoe kasvujad, mis tekivad fibroosses (side)koes, tavaliselt kätes, jalgades või kõhus, ega levi teistesse kehapiirkondadesse). Seda kasutatakse täiskasvanutel, kes vajavad suukaudset või süstitavat (süsteemset) ravi.

2. Mida on vaja teada enne Ogsiveo võtmist

Ärge võtke Ogsiveod

- kui te olete nirogatsestaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase (vt allpool lõiku „Rasedus“);
- kui te olete rasestumisvõimeline ega kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt allpool lõiku „Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel“);
- kui te imetate last (vt allpool lõiku „Imetamine“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui Ogsiveo võtmise ajal ilmneb teil mõni alltoodud seisunditest (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

- **Kui teil tekib raske kõhulahtisus või kõhulahtisus, mis kestab kauem kui kaks päeva** ega allu ravile, lõpetage ravimi võtmine ja pöörduge viivitamata arsti poole. Arst võib ravi Ogsiveoga ajutiselt katkestada, kuni teie sümptomid paranevad, määrata teile teisi ravimeid, vähendada ravimi annust või soovitada teil juua rohkem vedelikku.
- **Kui teil tekib lööve**, rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile või meditsiiniõele. Arst võib teile nende raviks anda ravimit või vähendada annust.
- **Munasarjaprobleemid:** teil võivad esineda sellised sümptomid nagu kuumahood, öine higistamine, tupekuivus ja menstruaaltsükli muutused, sealhulgas ebaregulaarsed menstruatsioonid või menstruatsioonide puudumine. Need kõrvaltoimed taandusid enamikul naistel ravi ajal ja kõigil naistel, kes lõpetasid Ogsiveo kasutamise.

Uuringud

- Ravi ajal teeb arst vereanalüüse elektrolüütide (soolade) sisalduse ja maksafunktsioonide kontrollimiseks.
- **Nahavähid:** Ogsiveod saavatel patsientidel on teatatud teatud tüüpi nahavähkidest, mida nimetatakse basaalarakk-kartsinoomiks ja lamerakk-kartsinoomiks. Teie arst peab teie nahka ravi ajal Ogsiveoga regulaarselt kontrollima. Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil on uusi või muutuvaid nahakahjustusi, nagu väike valge või ihukarva muhk, ketendav punane laik, lahtine haavand või tüügas, mis võib kergesti kooruda või veritseda.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Ogsiveod alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest ohutus ja efektiivsus selles populatsioonis ei ole tõestatud. Ogsiveo võib kasvavatel lastel kahjustada luude kasvu.

Muud ravimid ja Ogsiveo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta Ogsiveo võtmise ajal mis tahes muid ravimeid, sh taimseid ravimeid.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest.

- Klaritromütsiin, erütromütsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks
- Itrakonasool, ketokonasool, flukonasool – kasutatakse raskete seeninfektsioonide raviks
- Tsüklosporiin, takroliimus – kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni ennetamiseks
- Fostamatiiniib – kasutatakse vereliistakute vähesuse raviks
- Ritonaviir, atasanaviir, efavirens ja etraviriin – kasutatakse HIV-nakkuse / AIDS-i raviks
- Diltiaseem – kasutatakse kõrge vererõhu ja rindkerevalu raviks
- Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (vt allpool lõiku „Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel“)
- Rifampitsiin – kasutatakse tuberkuloosi (TB) raviks
- Karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal – kasutatakse epilepsia raviks
- Naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne ravim, mida kasutatakse depressiooni korral
- Midasolaam – kasutatakse anesteesiaks, sedatsiooniks või ärevuse vähendamiseks
- Digitoksiin, dofetiliid – kasutatakse südamehaiguste raviks või ebaregulaarse südamerütmi korrigeerimiseks
- Varfariin – kasutatakse vere vedeldamiseks
- Antatsiidid (lühitoimelised ravimid, mis sisaldavad mineraale, nagu kaltsium, magneesium, alumiinium või vesinikkarbonaat, ja neutraliseerivad maohapet). Need ravimid võivad häirida Ogsiveo imendumist ja nõrgendada selle toimet. Võtke Ogsiveod 2 tundi enne või 2 tundi pärast antatsiidi võtmist.

- H₂-blokaatorid (nt famotidiin ja tsimetidiin) ja prootonpumba inhibiitorid (nt omeprasool, esomeprasool, lansoprasool, pantoprasool ja rabeprasool) – kasutatakse maohappe vähendamiseks. Need ravimid võivad häirida Ogsiveo imendumist ja nõrgendada selle toimet ning te ei tohi neid ravi ajal Ogsiveoga võtta.

Ogsiveo koos toidu ja joogiga

Vältige Ogsiveo võtmise ajal greibi ja greibimahla tarbimist, sest see võib suurendada kõrvaltoimete tõenäosust ja/või raskusastet.

Rasedus

Ärge võtke Ogsiveod raseduse ajal. Kui te võite rasestuda, kontrollib teie arst enne ravi alustamist Ogsiveoga, kas te olete rase. Samuti tehakse teile ravi ajal rasedusteste, kui teil on menstruatsioon katkenud või teil on ebatavaline menstruaalverejooks. Kui on kahtlus, et te võite olla rase, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Kui te olete rase, peate Ogsiveo võtmise lõpetama. Ogsiveo kasutamine raseduse ajal võib kahjustada sündimata last.

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Kui olete naine, kes on rasestumisvõimeline, või mees, kellel on rasestumisvõimeline partner, peate Ogsiveoga ravi ajal ja kuni 1 nädal pärast viimast annust kasutama vähemalt üht efektiivset rasestumisvastast meetodit (nagu emakasisene vahend) või kaht teineteist täiendavat rasestumisvastast meetodit, sh barjäärimeetodit (näiteks kondoomi koos spermitsiidiga). Rääkige oma tervishoiuteenuse osutajaga rasestumisvastastest meetoditest, mis võivad teile sobida.

Imetamine

- Ei ole teada, kas Ogsiveo eritub rinnapiima. Ärge imetage ravi ajal Ogsiveoga ja kuni 1 nädal pärast viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

- Loomkatsete tulemuste põhjal võib Ogsiveo kahjustada nii naiste kui ka meeste viljakust. Inimeste viljakuse kohta andmed puuduvad.

Rasestumisvõimelised naised ei tohi ravi ajal ja 1 nädal pärast Ogsiveo viimase annuse manustamist annetada munarakke (ootsüüte).

Mehed ei tohi ravi ajal Ogsiveoga ja 1 nädal pärast viimase annuse manustamist annetada spermat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ogsiveo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid kuna nirogatsestaati võtvatel patsientidel võib esineda väsimust ja pearinglust, siis olge nende kõrvaltoimete ilmnemisel ettevaatlik.

Ogsiveo sisaldab laktoosi

Ogsiveo sisaldab laktoosi. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Ogsiveo sisaldab naatriumi

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab vähem kui 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa). See, tähendab, et Ogsiveo on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ogsiveo sisaldab päikseloojangukollast FCF (E 110).

Ogsiveo sisaldab päikseloojangukollast FCF (E 110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Ogsiveod kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus on 150 mg kaks korda ööpäevas, üks annus hommikul ja üks annus õhtul.

Ogsiveo võtmine

- Neelake tablett tervelt alla.
- Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti. Tabletti võib võtta koos toiduga või ilma.
- Ärge tarbige Ogsiveo võtmise ajal greipi ega greibimahla.
- Kui arst on teile öelnud, et peate võtma antatsiidi, võtke Ogsiveod 2 tundi enne või 2 tundi pärast antatsiidi võtmist (vt lõik 2 „Muud ravimid ja Ogsiveo“).

Kui te võtate Ogsiveod rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud ettenähtust rohkem tablette, pöörduge kohe arsti, apteekri või meditsiiniõe poole. Teil võib esineda kõhulahtisust, iiveldust, oksendamist ja ninaverejooksu.

Kui te unustate Ogsiveod võtta

Jätke unustatud annus vahele ja võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

- **Kui teil tekib raske kõhulahtisus või kõhulahtisus, mis kestab kauem kui kaks päeva.** Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st).
- **Kui teil tekib lööve, väikesed valulikud tükid kubemes, kaenlaalustes, tuharatel või rindade all või vistrikud karvajuure ümber, rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile või meditsiiniõele.** Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st).

Muud kõrvaltoimed

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- iiveldus,
- suuhaavandid või valu (stomatiit),
- suukuivus,
- kuiv nahk,
- sügelus
- juuste väljalangemine (alopeetsia),
- karvanääpsude põletik (follikuliit)
- väike fosfaadi (hüpfosfateemia)- ja kaaliumisisaldus vereanalüüsides (hüpokaleemia),
- peavalu,
- pearinglus,
- valgu- (proteinuuria) ja suhkrusisalduse muutused uriinis (glükosuuria),
- teatud tüüpi valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia),

- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemustes (alaniinaminotransferaas (ALAT) on suurenenud, aspartaaminotransferaas (ASAT) on suurenenud),
- köha,
- munasarjaprobleemid, näiteks kuumahood, öine higistamine, tupekuivus ja menstruaaltsükli muutused, sh ebaregulaarsed menstruatsioonid või menstruatsioonide puudumine (munasarjatoksilisus),
- ülemiste hingamisteede (nina ja kurgu) infektsioonid (ülemiste hingamisteede infektsioon),
- hingamisraskused (düsnoe),
- ninaverejooksud,
- väsimus,
- gripilaadsed sümptomid (gripilaadne haigus).

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10-st):

- valulik nahahaigus, mis põhjustab tükke ja mädapaiseid higinäärmetega piirkondades, näiteks kubemes ja kaenlaalustes (hidradentiit);
- nahavähk (basaalrakk-kartsinoom, lamerakk-kartsinoom). Sümptomid võivad avalduda väikese valge või lihavärvi muhuna; punase kõva muhu, ketendava punase laigu, lahtise haavandi või kergesti kooruva või veritseva tüükana;
- neeruprobleemid (neerutorukeste häire),
- luumurd.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ogsiveod säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;

Hoidke seda ravimit temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake oma ravimit kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ogsiveo sisaldab

Toimeaine on nirogatsestaat (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg nirogatsestaati (nirogatsestaatdivesinikbromiidina).

Teised koostisosad on

Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat ja magneesiumstearaat.

Kate: makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer (E 1209), talk (E553b), titaandioksiid (E171), glütseroolmonokaprülökapaat (I tüüp) / mono-/diglütseriidid (E471), osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203), FD&C kollane nr 6/päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110), kollane raudoksiid (E172)

Vt lõik 2 „Ogsiveo sisaldab laktoosi ja päikeseloojangukollast.“

Kuidas Ogsiveo välja näeb ja pakendi sisu

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ogsiveo 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused oranžid 8 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „50“. Tabletid on HDPE-pudelis, millel on lastekindel kork ja pitseerimisketas ning mis sisaldab 120 või 180 tabletti.

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid / Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ogsiveo 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused heleoranžid 10 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „100“.

Ogsiveo 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollakasoranžid 8,5 × 17,5 mm suurusega ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „150“.

Tabletid on karpides, mis sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti läbipaistvates PVC/PVDC blistrites, igas blistris on 14 tabletti.

MÜÜGILOA HOIDJA

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.