

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 57,8 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110).

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 115,7 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110).

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 173,5 mg laktoosimonohydraattia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreitä, kaksoiskupera, oransseja kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 8 mm ja joissa on toisella puolella painatus ”50”.

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreitä, vaaleanoransseja kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 10 mm ja joissa on toisella puolella painatus ”100”.

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikeita, keltaoransseja kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden leveys on 8,5 mm ja pituus 17,5 mm ja joissa on toisella puolella painatus ”150”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ogsiveo on tarkoitettu monoterapiana systeemistä hoitoa tarvitsevien aikuispotilaiden etenevien desmoidikasvainten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ogsiveo-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

Annostus

Suosittelut Ogsiveo-annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Toinen annos otetaan aamulla ja toinen illalla. Tätä annosta ei saa ylittää.

Hoidon kesto

Ogsiveo-hoitoa tulee jatkaa, kunnes tauti etenee tai kunnes potilaalla ilmenee ei-hyväksyttävää toksisuutta.

Annoksen unohtuminen

Jos Ogsiveo-annos unohtuu, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Potilaan tulee ottaa seuraava aikataulun mukainen annos.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten takia

Taulukossa 1 esitetään valikoitujen haittavaikutusten yhteydessä suositellut annosmuutokset.

Muiden vaikeiden tai henkeä uhkaavien haittavaikutusten yhteydessä Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Ogsiveo-hoidon saa aloittaa uudelleen ainoastaan annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa ja vasta hoidon mahdollisten hyötyjen ja haittavaikutuksen uusiutumistodennäköisyyden huolellisen harkinnan jälkeen. Jos vaikea tai henkeä uhkaava haittavaikutus uusiutuu, kun hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella, Ogsiveo-hoito on lopetettava pysyvästi.

Annosta on muutettava, jos potilaalla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia (asteilla viitataan Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteereihin)

Taulukko 1: Haittavaikutusten yhteydessä suositellut annosmuutokset Ogsiveo-hoitoa saaville potilaille

Haittavaikutus	Suositteltoimi
Ripuli	
Asteen 3 ripuli, joka kestää ≥ 3 vuorokautta maksimaalisesta lääkehoidosta huolimatta	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
Ihoreaktiot	
Asteen 3 karvatuppitulehdus	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
Asteen 3 makulopapulaarinen ihottuma	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
Asteen 3 hikirauhastulehdus	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet	
Asteen 3 hypofosfatemia, joka kestää ≥ 7 vuorokautta maksimaalisesta korvaushoidosta huolimatta	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
Asteen 3 hypokalemia maksimaalisesta korvaushoidosta huolimatta	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
Maksa-arvojen poikkeavuudet	
Alaniiniaminotransferaasi (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $\geq 3-5$ x viitearvojen yläraja (ULN)	Ogsiveo-hoito on keskeytettävä, kunnes ALAT, ASAT tai molemmat korjaantuvat tasolle < 3 x ULN tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa.
ALAT tai ASAT > 5 x ULN	Ogsiveo-hoito on lopetettava pysyvästi.
Muut haittavaikutukset	
Anafylaksia tai muu vaikea yliherkkyyssreaktio	Ogsiveo-hoito on lopetettava pysyvästi.

Erityisryhmät

Läkkäävät potilaat

65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella.

65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista on vain vähän kliinisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella. Valmisteen käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella.

Valmisteen käyttöä ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ogsiveo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 2–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Ogsiveo-valmistetta ei pidä käyttää vastasyntyneiden – alle 2 vuoden ikäisten lasten hoitoon rakenteelliseen ja toiminnalliseen kasvuun liittyvien turvallisuusseikkojen vuoksi. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Ogsiveo otetaan suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletteja ei saa halkaista, pureskella tai murskata, koska tällä hetkellä ei ole saatavilla tietoa muiden antotapojen hyväksyttävyydestä.

Greipin ja greippimehun nauttimista tulee välttää Ogsiveo-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä erittäin tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ripuli

Nirogasestaattia saavilla potilailla on raportoitu ripulia (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla esiintyy ripulia nirogasestaattihoidon aikana, on seurattava, ja heille on annettava ripulilääkkeitä. Jos asteen 3 ripuli kestää ≥ 3 vuorokautta maksimaalisesta lääkehoidosta huolimatta, nirogasestaattihoito on keskeytettävä, kunnes ripuli lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Iho ja ihonalainen kudos

Nirogasestaattia saavilla potilailla on raportoitu ihoreaktioita, kuten makulopapulaarista ihottumaa, karvatuppitulehdusta ja hikirauhastulehdusta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava ihoreaktioiden varalta koko hoitojakson ajan, ja heille on annettava hoitoa kliinisen tarpeen mukaan. Asteen 3 ihoreaktioiden ilmetessä nirogasestaattihoito on keskeytettävä, kunnes reaktio lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Munasarjatoksisuus

Nirogasestaattia saavilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, on raportoitu munasarjatoksisuutta (ks. kohta 4.8). Munasarjatoksisuutta, joka tunnistettiin poikkeavien lisääntymishormonitasojen tai

perimenopausaalisten oireiden perusteella, raportoitiin 75 %:lla naisista, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka saivat nirogasestaattia DeFi-tutkimuksessa. Munasarjatoksisuuden raportoitiin korjaantuneen hoidon aikana 79 %:lla naisista, jotka voivat tulla raskaaksi. Seurantatietoja on saatavilla 27 potilaan joukosta kaikista paitsi kahdesta potilaasta. Hoidon lopettamisen jälkeen munasarjatoksisuuden raportoitiin korjaantuneen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja joista oli saatavilla tietoja (ks. kohta 4.8). Nirogasestaatin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten perusteella naisten hedelmällisyys voi heikentyä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava munasarjatoksisuuden riskistä ennen nirogasestaattihoidon aloittamista. Potilaita on seurattava kuukautiskierron säännöllisyyden muutosten tai estrogeenin puutoksen oireiden, kuten kuumien aaltojen, yöhikoilun ja emättimen kuivuuden, kehittymisen varalta.

Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet

Nirogasestaattia saavilla potilailla on raportoitu elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksia, kuten hypofosfatemiaa ja hypokalemiaa (ks. kohta 4.8). Fosfaatti- ja kaliumtasoja on seurattava säännöllisesti, ja ne on tarvittaessa korjattava. Jos asteen 3 hypofosfatemia kestää ≥ 7 vuorokautta maksimaalisesta korvaushoidosta huolimatta, nirogasestaattihoito on keskeytettävä, kunnes hypofosfatemia lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla esiintyy minkä tahansa kestoista asteen 3 hypokalemiaa maksimaalisesta korvaushoidosta huolimatta, nirogasestaattihoito on keskeytettävä, kunnes hypokalemia lievittyy asteeseen ≤ 1 tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Maksa-arvojen poikkeavuudet

Nirogasestaattia saavilla potilailla on raportoitu ALAT- tai ASAT-arvojen nousua (ks. kohta 4.8). Maksan toimintakoearvoja on seurattava säännöllisesti. Jos potilaalla esiintyy ALAT- tai ASAT-arvojen nousua tasolle $\geq 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, nirogasestaattihoito on keskeytettävä, kunnes ALAT, ASAT tai molemmat korjaantuvat tasolle $< 3 \times \text{ULN}$ tai lähtötilanteen tasolle. Tämän jälkeen hoito tulee aloittaa uudelleen annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos ALAT- tai ASAT-arvo nousee tasolle $> 5 \times \text{ULN}$, nirogasestaattihoito on lopetettava pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Ei-melanoomatyypiset ihosyövät

Nirogasestaattia saavilla potilailla on raportoitu ei-melanoomatyypisiä ihosyöpiä (tyvisolukarsinoomaa ja levyepiteelikarsinoomaa) (ks. kohta 4.8). Potilaalle on tehtävä ihotutkimus ennen nirogasestaattihoidon aloittamista ja säännöllisesti nirogasestaattihoidon aikana. Tapaukset on hoidettava kliinisen käytännön mukaan, ja potilaan nirogasestaattihoitoa voidaan jatkaa annosta muuttamatta.

Alkio- ja sikiötoksisuus – ehkäisy miehille ja naisille

Nirogasestaatti voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Potilaille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestin tuloksen on oltava negatiivinen ennen nirogasestaattihoidon aloittamista. Nirogasestaattihoidon aikana raskaustestin tekemistä on harkittava, jos naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, esiintyy amenorreaa. Nirogasestaattia saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin tehokkaita ehkäisy menetelmiä nirogasestaattihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen nirogasestaattiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava kertomaan välittömästi terveydenhuollon ammattilaiselle, jos he ovat tai epäilevät olevansa raskaana, ja nirogasestaatin ottaminen on lopetettava, jos raskaus on alkanut.

Miespotilaita, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisy menetelmiä nirogasestaattihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen nirogasestaattiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia (ks. kohdat 2 ja 6.1). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110) (ks. kohdat 2 ja 6.1), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton” (ks. kohta 6.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Nirogasestaatti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta ja on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti.

Aineet, jotka saattavat suurentaa nirogasestaatin pitoisuuksia seerumissa

Kohtalaisten ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien vaikutus

Eräissä kliinisissä tutkimuksissa itrakonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä ja P-gp:n estäjä) samanaikainen anto suurensi nirogasestaatin C_{max} -arvon 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvon 8,2-kertaiseksi. Myös kohtalaisten CYP3A4:n estäjien samanaikaisen annon odotetaan suurentavan altistusta kliinisesti merkittävästi.

Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. klaritromysiini, suun kautta otettava ketokonatsoli, itrakonatsoli) ja kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (esim. erytromysiini ja flukonatsoli) samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Samanaikaiseen käyttöön on harkittava muita lääkevaihtoehtoja, jotka eivät estä CYP3A4:ää lainkaan tai estävät sitä hyvin vähän. Jos muita lääkevaihtoehtoja ei ole saatavilla, Ogsiveo-hoito on keskeytettävä välittömästi voimakkaan tai kohtalaisen CYP3A4:n estäjän käytön ajaksi.

Potilaiden tulee välttää greipin ja greippimehun nauttimista Ogsiveo-hoidon aikana, koska ne estävät CYP3A4:n toimintaa (ks. kohta 4.2).

Aineet, jotka saattavat pienentää nirogasestaatin pitoisuuksia seerumissa

Voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A4:n indusorien vaikutus

CYP3A4:n indusorien vaikutusta nirogasestaattialtistukseen ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa. Kohtalaisten ja voimakkaiden indusorien odotetaan pienentävän nirogasestaattialtistusta kliinisesti merkittävästi ja mahdollisesti heikentävän lääkkeen tehoa. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n indusorien (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) ja kohtalaisten CYP3A:n indusorien (esim. efavirensi ja etraviriini) samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos CYP3A4:n indusorien käyttö on aiheellista, tulee valita jokin muu lääkevaihtoehto, joka aiheuttaa vähemmän entsyymi-induktiota.

Haponestolääkkeiden vaikutus

Nirogasestaatin liukeneminen riippuu pH-arvosta ja vähenee merkittävästi, jos pH-arvo on yli 6,0. Haponestolääkkeiden (kuten H₂-reseptorin salpaajat, protonipumpun estäjät ja antasidit) vaikutuksia nirogasestaattialtistukseen ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, mutta näiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto saattaa pienentää nirogasestaatin hyötyosuutta. Protonipumpun estäjien ja H₂-salpaajien samanaikaista käyttöä Ogsiveo-valmisteen kanssa ei suositella. Jos haponestolääkkeiden

samanaikainen käyttö on kuitenkin välttämätöntä, Ogsiveo ja antasidit voidaan ottaa eri aikaan siten, että Ogsiveo otetaan 2 tuntia ennen antasidia tai 2 tuntia sen jälkeen.

Nirogasestaatin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP:n substraatit

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa selvitettiin useiden kerran vuorokaudessa otettujen 95 mg:n nirogasestaattiannosten vaikutuksia midatsolaamin (herkkä CYP3A4:n substraatti) altistukseen, midatsolaamin C_{max} -arvo suureni 1,3-kertaiseksi ja AUC-arvo 1,6-kertaiseksi. Kliinisen nirogasestaattiannoksen (150 mg kahdesti vuorokaudessa) vaikutusta midatsolaamialtistukseen ei ole tutkittu, ja se voi olla erilainen. Ogsiveo-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti sellaisten CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea (esim. siklosporiini, takrolimuusi, digitoksiini, varfariini, karbamatsepiini).

Koska missään tutkimuksessa ei ole selvitetty nirogasestaatin vaikutusta ehkäisyyn käytettävien systeemisten steroidien altistukseen, ei tiedetä, heikentääkö nirogasestaatti systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehokkuutta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä (ks. kohta 4.6).

In vitro -tutkimuksissa osoitettiin, että nirogasestaatti saattaa indusoida CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2C19:ää ja CYP2B6:ta, ja siksi on olemassa riski, että nirogasestaatti voi pienentää altistusta näiden entsyymien substraateille. Kun CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2B6:n substraatteja annetaan yhdessä Ogsiveo-valmisteen kanssa, substraatin tehon mahdollinen heikkeneminen on arvioitava, ja substraatin annosta saatetaan joutua muuttamaan plasman lääkeainepitoisuuksien pitämiseksi optimaalisina.

Kuljettajaproteiinijärjestelmät

Kerta-annoksella tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että nirogasestaatti ei vaikuttanut dabigatraanin (P-gp:n substraatti) altistukseen, mikä tukee oletusta, että nirogasestaatti ei estä P-gp:tä kliinisesti merkittävästi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miehiä, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava välttämään raskautta Ogsiveo-hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä Ogsiveo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Ei tiedetä, heikentääkö nirogasestaatti systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehokkuutta. Potilaita on kehotettava käyttämään ainakin yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, joista toinen on estemenetelmä, Ogsiveo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava kertomaan välittömästi terveydenhuollon ammattilaiselle, jos he ovat tai epäilevät olevansa raskaana, ja Ogsiveo-valmisteen ottaminen on lopetettava, jos raskaus on alkanut. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa luovuttaa munasoluja (oosyyttejä) Ogsiveo-hoidon aikana ja 1 viikkoon viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen.

Miespotilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä Ogsiveo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Miespotilaat eivät saa luovuttaa siittiöitä Ogsiveo-hoidon aikana ja 1 viikkoon viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen.

Raskaus

Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten ja valmisteen vaikutusmekanismin perusteella Ogsiveo voi vahingoittaa sikiötä, jos sitä annetaan raskauden aikana. Ogsiveo-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestin tuloksen on oltava negatiivinen ennen Ogsiveo-hoidon aloittamista. Ogsiveo-hoidon aikana raskaustestin tekemistä on harkittava, jos naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, esiintyy amenorreaa. Potilaille on kerrottava sikiöön kohdistuvasta mahdollisesta riskistä. Jos potilas tulee raskaaksi Ogsiveo-hoidon aikana, hoito on lopetettava. Naisella, joka tuli raskaaksi nirogasestaattihoidon aikana, raportoitiin keskenmeno DeFi-tutkimuksessa.

Imetys

Ei ole olemassa tietoja nirogasestaatin tai sen metaboliittien erittymisestä maitoon ihmisillä tai eläimillä tai sen vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidontuotantoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riski on olemassa, naisten ei pidä imettää Ogsiveo-hoidon aikana eikä 1 viikkoon viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty ihmisillä. Ogsiveo-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten perusteella miesten ja naisten hedelmällisyys voi heikentyä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ogsiveo-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Nirogasestaattihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä väsymystä ja heitehuimausta (ks. kohta 4.8), joten jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, potilaan on noudatettava varovaisuutta ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat: ripuli (85 %), ihottuma (65 %), munasarjatoksisuus naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi (60 %), pahoinvointi (59 %), väsymys (50 %), hypofosfatemia (50 %), päänsärky (40 %) ja suutulehdus (40 %).

Yleisimmin raportoitu vakava haittavaikutus oli munasarjatoksisuus (ennenaikainen menopausi, 3 %). Yleisimpiä vaikeita haittavaikutuksia olivat ripuli (16 %) ja hypofosfatemia (13 %).

Nirogasestaattihoito lopetettiin pysyvästi haittatapahtuman takia 19 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat ripuli (5 %), munasarjatoksisuus (5 %) ja suurentunut ALAT-arvo (3 %).

Nirogasestaattihoito keskeytettiin haittavaikutusten takia 59 %:lla potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat ripuli (11 %), makulopapulaarinen ihottuma (10 %), hypofosfatemia (6 %) ja pahoinvointi (5 %).

Nirogasestaattiannosta pienennettiin haittavaikutusten takia 44 %:lla potilaista. Yleisimpiä annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat ripuli (9 %), makulopapulaarinen ihottuma (6 %), suutulehdus (3 %) ja hypofosfatemia (3 %).

Haittavaikutustaulukko

Ellei toisin ole ilmoitettu, haittavaikutusten yleisyydet perustuvat mistä tahansa syystä johtuneiden haittatapahtumien yleisyyksiin, jotka todettiin kliinisissä tutkimuksissa 88 potilaalla, jotka saivat nirogasestaattiannosta 150 mg kahdesti vuorokaudessa 21,5 kuukauden mediaaniajan.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Kaikki asteet	Asteet 3–4
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suutulehdus ^a	Hyvin yleinen	Yleinen
	Kuiva suu	Hyvin yleinen	--
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma ^b	Hyvin yleinen	Yleinen
	Kaljuus	Hyvin yleinen	--
	Karvatuppitulehdus	Hyvin yleinen	Yleinen
	Hikirauhastulehdus	Yleinen	Yleinen
	Kuiva iho	Hyvin yleinen	--
	Kutina	Hyvin yleinen	--
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	Tyvisolukarsinooma	Yleinen	--
	Levyepiteelikarsinoma ^c	Yleinen	--
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Hypokalemia	Hyvin yleinen	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen	--
	Heitehuimaus	Hyvin yleinen	--
Tutkimukset	Proteinuria	Hyvin yleinen	--
	Glukosuria	Hyvin yleinen	--
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Hyvin yleinen	--
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistiehyiden sairaus	Yleinen	--
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Luunmurtuma ^d	Yleinen	--
Maksa ja sappi	Suurentunut ALAT-arvo	Hyvin yleinen	Yleinen
	Suurentunut ASAT-arvo	Hyvin yleinen	Yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Munasarjatoksisuus ^e	Hyvin yleinen	--
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hyvin yleinen	--
	Ylähengitystieinfektio ^f	Hyvin yleinen	--
	Hengenahdistus	Hyvin yleinen	--
	Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen	--
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Hyvin yleinen	Yleinen
	Influenssan kaltainen sairaus	Hyvin yleinen	--

^a Suutulehdukseen sisältyvät suutulehdus, suun haavauma, suukipu ja suunielun kipu.

^b Ihottumaan sisältyvät makulopapulaarinen ihottuma, aknea muistuttava dermatiitti, ihottuma, erytematoottinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja papulaarinen ihottuma.

^c Levyepiteelikarsinoomaan sisältyvät ihon levyepiteelikarsinooma ja levyepiteelikarsinooma.

^d Luunmurtumiin sisältyvät murtuma, jalkaterän murtuma, käden murtuma, varttinäluun murtuma, lonkkamurtuma ja kylkiluun murtuma.

^e Munasarjatoksisuuteen sisältyvät munasarjojen vajaatoiminta, ennenaikainen menopaussi, amenorrea, oligomenorrea, epäsäännölliset kuukautiset, dysmenorrea, runsas kuukautisvuoto, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus, kuuma aalto, pienentynyt Müllerin tiehyitä surkastuttavan peptidin (AMH) pitoisuus ja suurentunut follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuus.

^f Ylähengitystieinfektioon sisältyvät ylähengitystieinfektio, ylähengitysteiden virusinfektio, akuutti sinuiitti ja sinuiitti.

-- Tarkoittaa, ettei yhtään tapausta raportoitu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavat tiedot kuvaavat tuloksia vaiheen 3 satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta DeFi-tutkimuksesta, johon osallistuneilla potilailla oli desmoidikasvaimia. Potilaat saivat nirogasestaattia 150 mg kahdesti vuorokaudessa (N = 69) tai lumelääkettä kahdesti vuorokaudessa (N = 72).

Ripuli

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa ripulia raportoitiin 84 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista ja 35 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Asteen 3 tapahtumia esiintyi 16 %:lla ja vastaavasti 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4). Asteen ≤ 2 ripuli korjaantui 74 %:lla potilaista, jotka jatkoivat nirogasestaattihoitoa. Mediaaniaika ripulin ensimmäiseen ilmaantumiseen nirogasestaattia saaneilla potilailla oli 9 vuorokautta (vaihteluväli 2–234 vuorokautta). Ripuli johti annoksen pienentämiseen 10 %:lla ja hoidon lopettamiseen 7 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista.

Iho ja ihonalainen kudokset

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa ihoreaktioita raportoitiin suuremmalla ilmaantuvuudella nirogasestaattia saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Näitä reaktioita olivat makulopapulaarinen ihottuma (32 % vs. 6 %), hikirauhastulehdus (9 % vs. 0) ja karvatuppitulehdus (13 % vs. 0) (ks. kohta 4.4). Mediaaniaika ihottumatapahtumien ilmaantumiseen oli 22 vuorokautta (vaihteluväli 2–603 vuorokautta). Annosta pienennettiin 9 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöiden, mukaan lukien makulopapulaarisen ihottuman (4 %) ja hikirauhastulehduksen (3 %), takia. Makulopapulaarinen ihottuma johti hoidon lopettamiseen 1 %:lla potilaista.

Munasarjatoksisuus

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa 75 %:lla naisista, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka saivat nirogasestaattia, raportoitiin munasarjatoksisuutta (määriteltiin munasarjojen vajaatoiminnaksi, ennenaikaiseksi menopaussiksi, amenorreaksi, oligomenorreaksi ja menopaussiksi). Yhdelläkään lumelääkettä saaneella potilaalla ei raportoitu munasarjatoksisuutta.

Munasarjatoksisuuteen liittyi kolme vakavaa haittavaikutusta (kaikissa tapauksissa ennenaikainen menopaussi), jotka edustivat 11 %:a kaikista tutkittavista, joilla esiintyi munasarjatoksisuutta. Mediaaniaika munasarjatoksisuuden ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 8,9 viikkoa (vaihteluväli: 1–54 viikkoa), ja mediaanikesto oli yhteensä 18,9 viikkoa (vaihteluväli: 11 vuorokautta – 215 viikkoa). Munasarjatoksisuuden raportoitiin korjaantuneen hoidon aikana 79 %:lla naisista, jotka voivat tulla raskaaksi. Seurantatietoja on saatavilla 27 potilaan joukosta kaikista paitsi kahdesta potilaasta. Hoidon lopettamisen jälkeen munasarjatoksisuuden raportoitiin korjaantuneen kaikilla naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja joista oli saatavilla tietoja. Mediaaniaika haittavaikutuksen korjaantumiseen nirogasestaattihoitoon lopettamisen jälkeen oli 10,9 viikkoa (vaihteluväli 4–18 viikkoa).

Nirogasestaatin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tunneta (ks. kohta 4.4). Nirogasestaatin ja seerumin follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien välillä havaittiin altistus-vastesuhde, sillä FSH-pitoisuudet suurensivat lineaarisesti seerumin nirogasestaattipitoisuuksien suurentuessa.

Elektrolyyttiarvojen poikkeavuudet

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa nirogasestaattia saaneilla potilailla raportoitiin elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksia, kuten hypofosfatemiaa (43 %) ja hypokalemiaa (12 %). Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaavat arvot olivat 7 % ja 1 %. Mediaaniaika hypofosfatemian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 15 vuorokautta (vaihteluväli 1–833 vuorokautta) ja hypokalemian ensimmäiseen ilmaantumiseen 15 vuorokautta (vaihteluväli 1–57 vuorokautta). Asteen 3 hypofosfatemia- ja hypokalemiatapahtumia esiintyi 3 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4). Nirogasestaattia saaneista potilaista 4 %:n annosta pienennettiin hypofosfatemian ja 1 %:n annosta hypokalemian takia. Nirogasestaattihoito lopetettiin 1 %:lla potilaista hypofosfatemian takia.

Maksa-arvojen poikkeavuudet

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa ALAT-arvon nousua raportoitiin 19 %:lla ja ASAT-arvon nousua 17 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaavat arvot olivat 8 % ja 11 %. Mediaaniaika ALAT- ja ASAT-arvojen nousun ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 22 vuorokautta (ALAT-arvon vaihteluväli 8–924 vuorokautta ja ASAT-arvon vaihteluväli 1–1 023 vuorokautta). Asteen 3 ALAT- ja ASAT-arvojen nousua (> 5 x ULN) esiintyi 3 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista ja 1 %:lla lumeryhmän potilaista (ks. kohta 4.4). Nirogasestaattia saaneista potilaista 1 %:n annosta pienennettiin ALAT- ja ASAT-arvojen nousun takia. Nirogasestaattia saaneista potilaista 4 %:n annosta pienennettiin ALAT-arvon nousun ja 3 %:n annosta ASAT-arvon nousun takia.

Ei-melanoomatyypiset ihosyövät

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa raportoitiin nirogasestaattia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin suuremmalla ilmaantuvuudella ei-melanoomatyypisiä ihosyöpiä, kuten levyepiteelikarsinoomaa (3 % vs. 0) ja tyvisolukarsinoomaa (1 % vs. 0). Yhdellä potilaalla raportoitiin molemmat näistä ei-melanoomatyypisistä ihosyöväistä (ks. kohta 4.4). Lisäksi DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen ulkopuolella on raportoitu kaksi ei-melanoomatyypisen ihosyövän tapausta.

Vaikutus proksimaalisiin munuaistiehyisiin

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa glukosuriaa raportoitiin 52 %:lla ja proteinuriaa 46 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista. Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaavat arvot olivat 1 % ja 39 %. Mediaaniaika glukosurian ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 85 vuorokautta (vaihteluväli 55–600 vuorokautta) ja proteinurian ensimmäiseen ilmaantumiseen 72 vuorokautta (vaihteluväli 38–937 vuorokautta). Yhdellä potilaalla DeFi-tutkimuksessa raportoitiin munuaistiehyiden häiriö, johon liittyi lisääntynyt virtsahapon, glukoosin ja fosfaatin erittyminen virtsaan, mutta ei liiallista pienen molekyylipainon proteiinien (beeta2-mikroglobuliinin) erittymistä eikä mitään munuaistoiminnan muutoksia. Tapahtuma hoidettiin pienentämällä annosta.

Luunmurtuma

DeFi-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa luunmurtumia raportoitiin 6 %:lla nirogasestaattia saaneista potilaista eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista. Kaikki raportoidut luunmurtumat olivat asteen 1 tai 2 murtumia, eivätkä ne olleet vakavia. Mediaaniaika luunmurtumatapahtumien ensimmäiseen ilmaantumiseen nirogasestaattia saaneilla potilailla oli 125 vuorokautta (vaihteluväli 1–739 vuorokautta). Luunmurtumatapahtumat eivät johtaneet annoksen pienentämiseen tai hoidon lopettamiseen yhdelläkään nirogasestaattia saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat

Epifyysihäiriötä, joka ilmeni kasvulevyjen levenemisenä, raportoitiin neljällä 26:sta (15 %) pediatrisesta potilaasta, joiden kasvulevyt olivat avoimet ja jotka saivat nirogasestaattihoitoa DeFi-tutkimuksen ulkopuolella. Tapahtumia olivat epifyysiolyysi, lonkkamurtuma, epifyysihäiriö ja osteonekroosi. Kaikki neljä pediatria potilasta olivat 11–12-vuotiaita. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Merkit ja oireet

Ogsiveo-valmisteen yliannostuksen oireiden odotetaan olevan sen farmakologisten vaikutusten jatke. Oireita voivat olla ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hypofosfatemia, suurentuneet transaminaasiarvot ja nenäverenvuoto.

Yliannostuksen hoito

Ogsiveo sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, joten sen ei odoteta olevan dialysoitavissa, jos potilaan seerumin proteiinitasot ovat normaalit. Yliannostustapauksessa Ogsiveo-hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava tavanomaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet; ATC-koodi: L01XX81

Vaikutusmekanismi

Nirogasestaatti on reversiibeli ja ei-kilpaileva gamma-sekretaasin estäjä, joka salpaa Notch-reseptorin proteolyttistä aktivaatiota.

Sydämen elektrofysiologia

Nirogasestaattipitoisuuden vaikutuksista QTc-ajan pidentymiseen laadittiin ennuste mallipohjaista analyysia hyödyntämällä. QTcF-ajan ennustetun keskimääräisen muutoksen 90 %:n luottamusvälit olivat alle 10 ms supratherapeuttisilla annoksilla odotettavissa olevalla C_{max} -tasolla. Näin ollen Ogsiveo-valmisteen käyttöön terapeuttisina annoksina ei liity kliinisesti merkitsevää QTcF-ajan pidentymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

DeFi-tutkimus oli kansainvälinen, satunnaistettu (1:1), kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 monikeskustutkimus aikuispotilailla, joilla oli eteneviä desmoidikasvaimia. Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli histologisesti vahvistettuja desmoidikasvaimia, jotka olivat edenneet ≥ 20 %:lla RECIST v1.1 -kriteerien mukaan 12 kuukauden sisällä seulonnasta, ja joille taudin etenemisen jatkuminen ei aiheuttanut välitöntä merkittävää riskiä. Satunnaistaminen stratifioitiin kohdekasvaimen sijainnin/sijaintien (vatsaontelon sisäinen tai vatsaontelon ulkopuolinen) mukaan. Jos potilaalla oli useita kohdekasvaimia, jotka sijaitsivat sekä vatsaontelon sisällä että sen ulkopuolella, hänen kasvaimensa luokiteltiin vatsaontelon sisäiseksi. Potilaat saivat 150 mg nirogasestaattia tai lumelääkettä suun kautta kahdesti vuorokaudessa 28 vuorokauden sykleinä, kunnes tauti eteni, potilas kuoli tai potilaalla ilmeni ei-hyväksyttävää toksisuutta. Tehon ensisijainen mittari oli etenemisvapaa elinaika (PFS). Eteneminen määritettiin radiografisesti RECIST v1.1 -kriteerien mukaan sokkoutetussa, riippumattomassa, keskitetyssä arvioinnissa tai tutkijan kliinisen arvion perusteella, joka vahvistettiin sokkoutetussa, riippumattomassa, keskitetyssä arvioinnissa, tai potilaan kuoltua mistä tahansa syystä. Muita tehon mittareita olivat objektiivinen vasteprosentti (ORR), kivun muutos lähtötilanteesta syklin 10 kohdalla, desmoidikasvaimen nimenomaisesti liittyvien oireiden vaikeusasteen muutos lähtötilanteesta syklin 10 kohdalla, roolitoiminnan ja fyysisen toimintakyvyn muutos lähtötilanteesta syklin 10 kohdalla sekä yleisen elämänlaadun muutos lähtötilanteesta syklin 10 kohdalla. Kipu mitattiin suppean Brief Pain Inventory (BPI) Short Form -kipukyselyn 3. kohdan (pahin kipu) 7 vuorokauden keskiarvona. Desmoidikasvaimen nimenomaisesti liittyvien oireiden vaikeusaste ja fyysinen toimintakyky mitattiin Gounder/DTRF DESmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS) -asteikolla.

Tutkimukseen satunnaistettiin kaikkiaan 142 potilasta: 70 nirogasestaattiryhmään ja 72 lumeryhmään. Mediaani-ikä oli 34 vuotta (vaihteluväli: 18–76); 4 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita; 65 % oli naisia, 83 % oli etniseltä taustaltaan valkoihoisia, 6 % tummaihoisia, 3 % aasialaisia ja 8 % muita; 73 %:n ECOG-toimintakykyluokka oli 0, 27 %:n ECOG-toimintakykyluokka oli 1 ja < 1 %:n ECOG-toimintakykyluokka oli 2. Potilaista 23 %:lla oli vatsaontelon sisäinen tauti tai sekä vatsaontelon sisäinen että ulkopuolinen tauti, ja 77 %:lla oli ainoastaan vatsaontelon ulkopuolinen tauti. Potilaista 41 %:lla oli multifokaalinen tauti ja 59 %:lla yhden fokuksen tauti. Niistä 105 potilaasta, joilla oli tiedossa olevia somaattisia kasvaimen mutaatioita, 81 %:lla oli *CTNNB1*-mutaatio ja 21 %:lla *APC*-mutaatio. Potilaista 17 %:lla esiintyi suvussa familiaalista adenomatoottista polypoosia (FAP). Potilaista 23 % ei ollut saanut mitään aiempaa hoitoa ja 44 % oli saanut ≥ 3 aiempaa hoitolinjaa. Aiempia hoitoja olivat systeeminen hoito (61 %), leikkaushoito (53 %) ja sädehoito (23 %). Potilaista 36 % oli saanut aiemmin solunsalpaajahoidon ja 33 % oli saanut aiemmin tyrosiinikinaasin estäjää. Potilaista 50 %:lla lähtötilanteen BPI-SF-asteikon 3. kohdan (pahin kipu) pistearvo oli ≥ 2 .

Alla esitetään tehotulokset hoitoaikeen mukaisesta joukosta (ITT), johon kuuluivat kaikki satunnaistetut potilaat. PFS- ja ORR-tulokset suosivat nirogasestaattihoitoa riippumatta lähtötilanteen ominaisuuksista, kuten kasvaimen sijainnista ja aiempien hoitojen tyypistä.

Taulukko 3: Tehotulokset potilailla, joilla oli RECIST 1.1 -kriteerien mukaisia eteneviä desmoidikasvaimia

	Nirogasestaatti N = 70	Lumelääke N = 72
Elinaika ilman taudin etenemistä		
Potilaat, joilla oli tapahtuma (%)	12 (17)	37 (51)
Radiologinen eteneminen ^a	11 (16)	30 (42)
Kliininen eteneminen ^a	1 (1)	6 (8)
Kuolema	0	1 (1)
Mediaani (kuukautta) (95 %:n lv) ^b	NR (NR, NR)	15,1 (8,4; NR)
Riskisuhde (95 %:n lv)	0,29 (0,15; 0,55)	

	Nirogasestaatti N = 70	Lumelääke N = 72
p-arvo ^c	< 0,001	
Objektiivinen vasteprosentti ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95 %:n lv ^d	(29,8; 53,8)	(3,1; 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p-arvo ^e	< 0,001	

Lyhenteet: lv: luottamusväli; CR: täydellinen vaste; ORR: objektiivinen vasteprosentti; PR: osittainen vaste; NR: ei saavutettu

^a Arvioitu sokkoutetussa, riippumattomassa, keskitetyssä arvioinnissa.

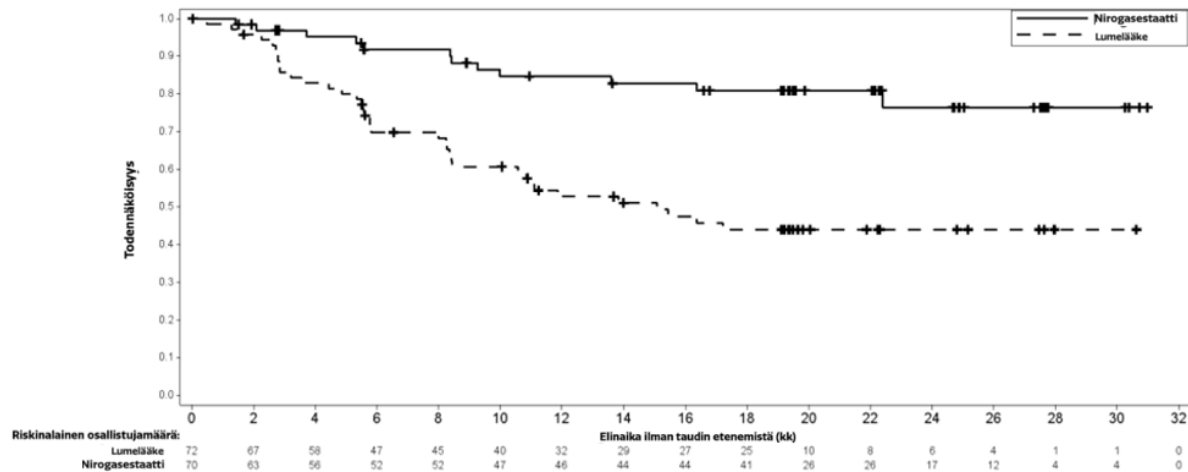
^b Saatu Kaplan-Meierin menetelmällä.

^c p-arvo saatiin yksipuolisesta, stratifioidusta log rank -testistä.

^d Saatu binomijakaumaan perustuvaa eksaktia menetelmää hyödyntämällä.

^e p-arvo saatiin kaksipuolisesta Cochran-Mantel-Haenszelin testistä.

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaasta elinajasta



Huomautus: Mediaani ja 95 %:n luottamusvälit arvioitiin Kaplan-Meierin menetelmällä. Koska nirogasestaattiryhmässä esiintyi niin vähän tapahtumia, Kaplan-Meierin estimaattia taudin etenemiseen kuluneesta mediaaniajasta ei pystytty arvioimaan.

Potilaiden raportoidut tulokset

PFS-tuloksia tuki potilaiden raportoimassa kivussa tapahtunut muutos lähtötilanteen jälkeen, joka suosi nirogasestaattiryhmää syklin 10 kohdalla (-1,6 vs. -0,2; pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen ero: -1,3; 95 %:n luottamusväli: -2,1 – -0,6; $p < 0,001$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ogsiveo-valmisteen käytöstä pehmytkudossarkooman hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nirogasestaatin huippupitoisuudet saavutetaan noin 1,5 tuntia suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen. Nirogasestaatin absoluuttinen hyötyosuus suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen on noin 19,2 % (vaihteluväli: 16,2–24,3 %).

Jakautuminen

Ihmisillä nirogasestaatin vereen ja plasmaan jakautumisen suhde on arviolta noin 0,5. Seerumin proteiineihin sitoutuu noin 99,6 % *in vitro*. Nirogasestaatti sitoutuu voimakkaasti sekä ihmisen seerumin albumiiniin että α 1-happamaan glykoproteiiniin, mutta suuremmalla affiniteetillä α 1-happamaan glykoproteiiniin. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella suun kautta otetun nirogasestaatin näennäinen jakautumistilavuus potilailla, joilla on desmoidikasvaimia, on arviolta 1 430 l.

Biotransformaatio

Nirogasestaatti metaboloituu laajalti pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Merkittäviä tai aktiivisia metaboliitteja koskevat *in vivo* -tiedot ovat puutteelliset ei-radiomerkittyjen metaboliittien havaitsemisrajoitteiden takia. Verenkierrossa ja eritteissä on havaittu useita vähäisempiä metaboliitteja.

Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta kerta-annos radiomerkittyä nirogasestaattia, noin 65 % annoksesta havaittiin 13 vuorokauden sisällä annostelusta: 38 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen, 17 % erittyi virtsaan, ja 10 % havaittiin uloshengitysilmassa. Alle 0,01 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan ja alle 0,5 % ulosteeseen muuttumattomassa muodossa olevana nirogasestaattina.

Desmoidikasvaimia sairastavalla populaatiolla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on arviolta 23 tuntia. Näennäinen oraalinen systeeminen puhdistuma on noin 45 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nirogasestaattialtistus suurenee suhteessa kerta-annosten ja toistuvien annosten suurenemiseen annosalueella 50–150 mg.

Toistuvassa annostelussa vakaa tila saavutetaan noin 7 vuorokaudessa. Populaatiofarmakokineettisen analyysin arvion mukaan kertymissuhde on noin 1,5 potilailla, joilla on desmoidikasvaimia.

Eriyisryhmät

Maksan vajaatoiminnan vaikutukset

Nirogasestaatin farmakokinetiikkaa arvioitiin Child-Pugh-luokituksen mukaista keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut nirogasestaatin kokonaisaltistukseen (AUC), mutta huippuallistus ($C_{\max}$) pieneni 28 %:lla, jakautumistilavuus suureni ja puoliintumisaika piteni.

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutukset

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia nirogasestaatin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu tätä nimenomaisesti koskevassa kliinisessä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokineettisessä mallissa munuaisten toimintakokeiden ja nirogasestaatin farmakokinetiikan välillä ei todettu mitään kliinisesti merkittävää suhdetta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleista 335 tutkittavasta yhdellä oli lievä ja yhdellä keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei ollut mukana yhtään vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa toksisuus liittyi useimmiten gamma-sekretaasin estoon. Vaikutuksia olivat esimerkiksi munasarjojen atrofia, kiimakierroksen muutokset, suolistoon liittyvän imukudoksen solukkuuden väheneminen ja suoliliepeen imusolmukkeiden solukkuuden väheneminen. Rottatutkimuksessa todettiin kasvulevyjen paksuuntumista. Lisäksi kaikilla rottatutkimuksessa arvioituilla annostasoilla todettiin annoksesta riippuvaa kroonista progressiivista nefropatiaa, keuhkojen fosfolipidoosia ja sylkirauhasen nekroosia. Koiratutkimuksessa hoitoon liittyviä vaikutuksia todettiin suolistossa, pernassa, sappirakossa, maksassa, munuaisissa, kiveksissä ja munasarjoissa. Suoliston ja maksan löydökset liittyivät useimmilla koirilla yleistyneeseen tulehdukseen ja siihen liittyviin kliinis-patologisiin muutoksiin. Haittavaikutuksetonta annostasoa (NOAEL) ei tunnistettu rotilla tai koirilla tehdyissä 3 kuukauden pituisissa oraalisisä toksisuustutkimuksissa. Pienin rottatutkimuksessa käytetty annos oli 5 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 50 mg/vrk) ja pienin koirille annettu annos oli 2 mg/kg/vrk (vastaa ihmisen annosta 70 mg/vrk). Myös systeemiset altistukset olivat pienemmät kuin ihmisen systeeminen altistus (AUC) nirogasestaattiannoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa.

Karsinogeenisuus

Notch-signaalinvälityksellä vaikuttaa olevan sekä onkogeenistä että kasvaimen kasvua rajoittavaa vaikutusta. Nirogasestaatin karsinogeenisuutta arvioitiin 6 kuukauden pituisessa tutkimuksessa siirtogeenisillä rasH2-hiirillä. Enintään 100 mg/kg annoksilla todettiin hemangiosarkooman ilmaantuvuuden suurenemista. Annoksella 100 mg/kg/vrk systeemiset altistukset (AUC) olivat pienempiä (0,2-kertaisia) kuin ihmisen altistus nirogasestaattiannoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Karsinogeenisuutta ei ole tutkittu rotilla.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Nirogasestaatti laski hedelmällisyysindeksejä sekä uros- että naarasrotilla, mikä korreloi munasarjojen atrofian, kivesten painon pienenemisen, siittiöiden heikentyneen liikkuvuuden ja siittiöiden morfologiaan kohdistuneiden vaikutusten kanssa. Lisäksi hedelmällisyystutkimuksissa esiintyi varhaisvaiheen alkionmenetyksiä. Alustavassa alkion- ja sikiönkehitystutkimuksessa nirogasestaatti aiheutti merkittäviä ja annokseen liittyviä alkionmenetyksiä, varhaisvaiheen resorptioita ja eloonjääneiden sikiöiden painonlaskua. Näitä vaikutuksia esiintyi annoksella 20 mg/kg/vrk, jolla saavutetut systeemiset altistukset olivat pienempiä (noin 0,45-kertaisia) kuin ihmisen altistus nirogasestaattiannoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Makrogoli-polyvinyylialkoholi-oksaskopolymeeri (E 1209)
Talkki (E 553b)
Titaanidioksidi (E 171)
Glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi 1) mono/diglyseridit (E 471)
Polyvinyylialkoholi – osittain hydrolysoitu (E 1203)
FD&C yellow #6 / paraoranssi FCF -alumiinilakka (E 110)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

HDPE-purkki, jossa on turvasuljin ja induktiosinetti ja joka sisältää 120 tai 180 tablettia.

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kirkkaat PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 14 tablettia. Yksi pakkaus sisältää yhteensä 56 tablettia neljässä läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. elokuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Ogsiveon (nirogasestaatin) tuomista markkinoille kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelukanavista ja muista ohjelman ominaisuuksista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Koulutusohjelma tähtää Ogsiveon (nirogasestaatin) kohdussa tapahtuvan altistuksen ja siitä seuraavan alkio-/sikiötoksisuuden mahdollisen riskin minimoointiin.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Ogsiveota (nirogasestaattia) myydään, kaikilla valmistetta määräävillä terveydenhuollon ammattilaisilla tai Ogsiveota (nirogasestaattia) käyttävillä potilailla on pääsy seuraaviin koulutusmateriaaleihin tai heille annetaan nämä materiaalit:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaskortti

Lääkärin koulutusmateriaali:

- valmisteyhteenveto
- terveydenhuollon ammattilaisen opas:

Terveydenhuollon ammattilaisen oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset tiedot:

- Nirogasestaatti voi aiheuttaa alkio-/sikiövaurioita, mukaan lukien keskenmenoja, jos sitä käytetään raskauden aikana.
- Nirogasestaatin käyttö on vasta-aiheista raskaana oleville naisille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä erittäin tehokasta ehkäisyä.
- Ennen nirogasestaattihoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti, ja sen tuloksen on oltava negatiivinen.
- Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä nirogasestaattihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen nirogasestaattiannoksen jälkeen.
- Nirogasestaatti voi heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.
- Potilaita on neuvottava käyttämään ainakin yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, joista toinen on estemenetelmä.
- Naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava alkio-/sikiövaurioiden riskistä ja asianmukaisten ehkäisymenetelmien käytöstä ennen nirogasestaattihoidon aloittamista.
- Nirogasestaattihoidon aikana raskaustestin tekemistä on harkittava, jos naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, esiintyy amenorreaa.
- Miespotilaita, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä nirogasestaattihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen nirogasestaattiannoksen jälkeen.
- Potilasta on kehotettava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos hän epäilee olevansa raskaana.
- Potilaalle on annettava potilaskortti.

Potilaskortti:

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Nirogasestaatti voi aiheuttaa alkio-/sikiövaurioita, mukaan lukien keskenmenoja, jos sitä käytetään raskauden aikana.
- Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miespotilaiden, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä nirogasestaattihoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, tai mies, jonka kumppani voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä ainakin yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, joista toinen on estemenetelmä.
- Jos epäilet olevasi raskaana nirogasestaattihoidon aikana, ota välittömästi yhteys sinua hoitavaan syöpälääkäriin. Jos olet raskaana, et saa ottaa nirogasestaattia.

- **Velvoite suorittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen toimi**

Myyntiluvan haltija suorittaa mainitussa ajassa seuraava toimenpiteen:

Kuvaus	Eräpäivä
Myyntiluvan haltija on velvoitettu kehittämään tehokkaita menetelmiä (ts. optimoidun valmisteen, valmistusprosessin ja/tai hallintastrategian) sen varmistamiseen, että ASYM-136911- ja ASYM-136912-epäpuhtauksien yhteismäärä ei ylitä 5 µg/vrk:n AI-rajaa koko kestoaikana, ja toimittamaan asianmukainen variaatio muutosten ottamiseksi käyttöön ja tiukentamaan vapautumis- ja kestoajan määritetty raja korkeintaan arvoon 1,5 µg/vrk viimeistellyssä tuotteessa.	3. neljännes 2027
Etenemisraportti on annettava.	3. neljännes 2026

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
nirogasestaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssi FCF:ää (E 110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
120 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Ei saa halkaista, pureskella tai murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1932/001 120 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/25/1932/002 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ogsiveo 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ogsiveo 50 mg tabletit
nirogasestaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja E110:tä, katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti
120 tablettia
180 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta. Nieltävä kokonaisena.
Ei saa halkaista, pureskella tai murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SpringWorks Therapeutics

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1932/001 120 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/25/1932/002 180 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
nirogasestaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssi FCF:ää (E 110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Ei saa halkaista, pureskella tai murskata.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1932/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ogsiveo 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
nirogasestaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
nirogasestaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja paraoranssi FCF:ää (E 110). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Ei saa halkaista, pureskella tai murskata.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1932/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ogsiveo 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
nirogasestaatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
nirogasestaatti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ogsiveo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ogsiveo-valmistetta
3. Miten Ogsiveo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ogsiveo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ogsiveo on ja mihin sitä käytetään

Ogsiveo-lääkkeen vaikuttava aine on nirogasestaatti, joka estää gamma-sekretaasiksi kutsutun proteiinin toimintaa. Gamma-sekretaasin estäjät hoitavat syöpää estämällä tiettyjen syöpäsolujen kasvuun osallistuvien proteiinien toimintaa.

Ogsiveo-valmistetta käytetään aikuisille etenevien desmoidikasvainten (pehmytkudoskasvaimet, jotka muodostavat sidekudosta, yleensä käsivarsiin, säariin tai vatsaan, ja jotka eivät leviä muihin paikkoihin) hoitoon. Sitä käytetään aikuisille, jotka tarvitsevat suun kautta tai injektiona annettavaa lääkettä (systeemistä hoitoa).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ogsiveo-valmistetta

Älä ota Ogsiveo-valmistetta:

- jos olet allerginen nirogasestaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet raskaana (ks. kohta Raskaus jäljempänä)
- jos voit tulla raskaaksi etkä käytä erittäin tehokasta ehkäisyä (ks. kohta Miesten ja naisten ehkäisy jäljempänä)
- jos imetät (ks. kohta Imetys jäljempänä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista Ogsiveo-hoidon aikana (ks. myös kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset).

- **Jos sinulla esiintyy vaikeaa ripulia, joka kestää kauemmin kuin kaksi vuorokautta** eikä helpota hoidolla, lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi saamaan lääketieteellisiä neuvoja. Lääkäri saattaa tauottaa Ogsiveo-hoidon siihen asti, että oireesi paranevat, antaa sinulle muita lääkkeitä, pienentää annosta tai kehottaa sinua juomaan enemmän nestettä.
- **Jos sinulla esiintyy ihottumaa**, kerro siitä mahdollisimman pian lääkärille tai sairaanhoitajalle. Lääkäri voi antaa sinulle lääkettä niiden hoitoon, tauottaa Ogsiveo-hoidon tai pienentää annosta.
- **Munasarjaongelmat.** Sinulla voi esiintyä esimerkiksi seuraavia oireita: kuumat aallot, yöhikoilu, emättimen kuivuus ja kuukautiskierron muutokset, kuten epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten jääminen pois. Nämä haittavaikutukset hävisivät suurimmalla osalla naisista hoidon jatkuessa ja kaikilla naisilla Ogsiveo-hoidon lopettamisen jälkeen.

Tutkimukset:

- Lääkäri määrää verikokeita elektrolyyttien (suolojen) ja maksan toiminnan tarkistamiseen hoidon aikana.
- **Ihosityövät.** Ogsiveo-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu tietyn tyyppisiä ihosityöpiä, joita kutsutaan tyvisolukarsinoomaksi ja levyepiteelikarsinoomaksi. Lääkärin on tehtävä sinulle säännöllisiä ihotutkimuksia Ogsiveo-hoidon aikana. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle kaikista uusista tai muuttuneista ihomuutoksista, kuten pienistä valkoisista tai ihonvärisistä kumpareista, hilseilevistä punaisista laikuista, avohaavoista tai syylistä, jotka saattavat rupeutua tai vuotaa verta helposti.

Lapset ja nuoret

Ogsiveo-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu. Ogsiveo voi häiritä luiden kasvua kasvuikäisillä lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Ogsiveo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös kasvirohdosvalmisteita, Ogsiveo-hoidon aikana.

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- klaritromysiini, erytromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, flukonatsoli – käytetään vakavien sieni-infektioiden hoitoon
- siklosporiini, takrolimuusi – käytetään elinsiirteen hylkimisen estoon
- fostamatinibi – käytetään matalan verihiutalearvon hoitoon
- ritonaviiri, atatsanaviiri, efavirensi ja etraviriini – käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- diltiatseemi – käytetään korkean verenpaineen ja rintakivun hoitoon
- hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (katso kohta Miesten ja naisten ehkäisy jäljempänä)
- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali – käytetään epilepsian hoitoon
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon
- midatsolaami – käytetään nukutuslääkkeenä, rauhoittavana lääkkeenä tai ahdistuksen vähentämiseen
- digitoksiini, dofetilidi – käytetään sydänsairauksien hoitoon tai epäsäännöllisen sydämensykkeen korjaamiseen

- varfariini – käytetään verenohennuslääkkeenä
- antasidit (lyhytvaikutteiset lääkkeet, joissa on mineraaleja, kuten kalsiumia, magnesiumia, alumiinia tai bikarbonaattia, jotka neutraloivat vatsahappoja). Nämä lääkkeet voivat häiritä Ogsiveon imeytymistä ja heikentää sen tehoa. Ota Ogsiveo 2 tuntia ennen antasidin ottamista tai 2 tuntia antasidin ottamisen jälkeen.
- H2-estäjät (kuten famotidiini ja simetidiini) ja protonipumpun estäjät (kuten omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli, pantopratsoli ja rabepratsoli) – käytetään vähentämään vatsahappoja. Nämä lääkkeet voivat häiritä Ogsiveon imeytymistä ja heikentää sen tehoa. Näitä lääkkeitä ei pidä ottaa Ogsiveo-hoidon aikana.

Ogsiveo ruuan ja juoman kanssa

Vältä greipin ja greippimehun nauttimista Ogsiveo-hoidon aikana, sillä se voi lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä ja/tai vaikeusastetta.

Raskaus

Älä ota Ogsiveo-valmistetta, jos olet raskaana. Jos voit tulla raskaaksi, lääkäri tarkistaa, ettet ole raskaana, ennen Ogsiveo-hoidon aloittamista. Sinulle tehdään raskaustestejä myös hoidon aikana, jos kuukautisesi jäävät pois tai sinulla esiintyy epätavallista vuotoa. Jos epäilet olevasi raskaana, kerro asiasta välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle. Jos olet raskaana, sinun täytyy lopettaa Ogsiveo-hoito. Ogsiveo voi vahingoittaa syntymätöntä lasta, jos sitä otetaan raskauden aikana.

Miesten ja naisten ehkäisy

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, tai mies, jonka kumppani voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä ainakin yhtä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää (kuten kierukkaa) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, joista toinen on estomenetelmä (kuten kondomit ja spermisidit yhdessä) Ogsiveo-hoidon aikana ja 1 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen. Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Ogsiveo äidinmaitoon. Älä imetä Ogsiveo-hoidon aikana äläkä 1 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehtyjen tutkimusten löydösten perusteella Ogsiveo saattaa heikentää naisten ja miesten hedelmällisyyttä. Ihmisen hedelmällisyyttä koskevaa tietoa ei ole.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa luovuttaa munasoluja hoidon aikana tai yhden viikon ajan viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen.

Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä Ogsiveo-hoidon aikana tai yhden viikon ajan viimeisen Ogsiveo-annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ogsiveo-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn, mutta koska nirogasestaattia ottavilla potilailla voi esiintyä väsymystä ja heitehuimausta, ole varovainen, jos sinulla esiintyy näitä haittavaikutuksia.

Ogsiveo sisältää laktoosia

Ogsiveo sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Ogsiveo sisältää natriumia

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää alle 23 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa). Tämä tarkoittaa, että Ogsiveo-valmisteen voidaan sanoa olevan natriumiton.

Ogsiveo sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110)

Ogsiveo sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Ogsiveo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Ogsiveo-valmistetta otetaan

Suosittelun annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Toinen annos otetaan aamulla ja toinen illalla.

Ogsiveo-valmisteen ottaminen

- Niele tabletti kokonaisena.
- Älä halkaise, murskaa tai pureskele tablettia. Tabletti voidaan ottaa ilman ruokaa tai ruoan kanssa.
- Älä syö greippiä tai juo greippimehua, kun otat Ogsiveo-valmistetta.
- Jos lääkärisi on käskennyt sinun käyttämään antasidilääkitystä, ota Ogsiveo 2 tuntia ennen antasidia tai 2 tuntia sen ottamisen jälkeen (ks. kohta 2, Muut lääkevalmisteet ja Ogsiveo).

Jos otat enemmän Ogsiveo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan. Sinulle saattaa tulla ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja nenäverenvuotoja.

Jos unohdat ottaa Ogsiveo-valmistetta

Jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia.

- **Jos sinulla ilmenee vaikeaa ripulia tai ripuli kestää yli kaksi vuorokautta eikä se parane hoidolla, lopeta lääkkeen käyttö ja mene lääkäriin.** Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä).
- **Jos sinulle tulee ihottumaa, pieniä kivuliaita kyhmyjä nivusten, kainaloiden, pakaroiden alueelle tai rintojen alapuolelle tai näppylöitä karvatuppien ympärille, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian.** Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- pahoinvointi
- suun haavaumat tai kipu (suutulehdus)
- kuiva suu
- kuiva iho
- kutina
- hiustenlähtö (kaljuus)
- karvatuppitulehdus

- matala veren fosfaatti- ja kaliumpitoisuus, joka näkyy verikokeissa (hypofosfatemia ja hypokalemia)
- päänsärky
- heitehuimaus
- virtsan proteiini- ja sokeritasojen muutokset (proteinuria ja glukoosivirtsaisuus)
- tiettyjen veren valkosolujen määrän suureneminen (eosinofilia)
- maksan toimintakoearvojen poikkeavuudet (suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo [ALAT], pienentynyt aspartaattiaminotransferaasiarvo [ASAT])
- munasarjaongelmat, kuten kuumat aallot, emättimen kuivuus ja kuukautiskierron muutokset, mukaan lukien epäsäännölliset kuukautiset tai kuukautisten puuttuminen (munasarjatoksisuus)
- yskä
- ylähengitystieinfektiot (nenän ja nielun infektiot)
- hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
- nenäverenvuoto
- väsymys
- influenssan kaltaiset oireet.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- kivulias ihosairaus, joka aiheuttaa kyhmyjä ja paiseita alueille, joilla on hikirauhasia, kuten nivusiin ja kainaloihin (hikirauhastulehdus)
- ihosyöpä (tyvisolukarsinooma, levyepiteelisyöpä). Oireita voivat olla pienet valkoiset tai ihonväriset kyhmyt, hilseilevä punainen läiskä, avohaava tai syylä, joka rupeutuu tai vuotaa herkästi verta
- munuaisongelmat (munuaistiehyiden sairaus)
- luunmurtuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ogsiveo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste on säilytettävä alle 25 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ogsiveo sisältää

Vaikuttava aine on nirogasestaatti (nirogasestaattidihydrobromidina).

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg nirogasestaattia (nirogasestaattidihydrobromidina).

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste: Makrogoli-polyvinyylialkoholi-oksaskopolymeeri (E 1209), talkki (E 553b), titaanidioksidi (E 171), glyserolimonokaprylokapraatti (tyyppi 1) mono/diglyseridit (E 471), polyvinyylialkoholi – osittain hydrolysoitu (E 1203), FD&C yellow #6 / paraoranssi FCF - alumiinilakka (E 110), keltainen rautaoksidi (E 172)

Ks. kohta 2 ”Ogsiveo sisältää laktoosia, natriumia ja paraoranssia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ogsiveo 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja oransseja, niissä on toisella puolella painatus ”50” ja niiden halkaisija on 8 mm. Tabletit toimitetaan HDPE-purkissa, jossa on turvasuljin ja induktiosinetti ja joka sisältää 120 tai 180 tablettia.

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit / Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ogsiveo 100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat pyöreitä ja vaaleanoransseja, niissä on toisella puolella painatus ”100” ja niiden halkaisija on 10 mm.

Ogsiveo 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita ja keltaoransseja, niissä on toisella puolella painatus ”150” ja niiden koko on 8,5 x 17,5 mm.

Tabletit toimitetaan 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävissä koteloissa, joissa on 14 tabletin kirkkaita PVC/PVDC-läpipainopakkauksia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: **Virhe.**
Hyperlinkin viittaus ei kelpaa.