

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes
Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes
Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg nirogacestata (*nirogacestatum*) (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 57,8 mg laktozes monohidrāta.
Katra apvalkotā tablete satur saulrieta dzelteno FCF (E 110).

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg nirogacestata (*nirogacestatum*) (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 115,7 mg laktozes monohidrāta.
Katra apvalkotā tablete satur saulrieta dzelteno FCF (E 110).

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg nirogacestata (*nirogacestatum*) (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 173,5 mg laktozes monohidrāta.
Katra apvalkotā tablete satur saulrieta dzelteno FCF (E 110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes

Apaļas, abpusēji izliektas, oranžas apvalkotās tabletes ar diametru 8 mm un iespaidumu “50” vienā pusē.

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes

Apāļas, gaiši oranžas apvalkotās tabletes ar diametru 10 mm un iespaidumu "100" vienā pusē.

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes

Ovālas, dzeltenī oranžas apvalkotās tabletes ar platumu 8,5 mm, garumu 17,5 mm un iespaidumu "150" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ogsiveo monoterapijas veidā ir paredzēts pieaugušu pacientu ar progresējošiem desmoīdiem audzējiem ārstēšanai, kuriem ir nepieciešama sistēmiska terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Ogsiveo jāsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 150 mg Ogsiveo divas reizes dienā, viena deva no rīta un viena deva vakarā. Šo devu nedrīkst pārsniegt.

Ārstēšanas ilgums

Ogsiveo lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes konstatēšanai.

Izlaista deva

Ja Ogsiveo deva ir izlaista, pacienti nedrīkst lietot papildu devu. Pacientiem jālieto nākamā nozīmētā deva.

Devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā

Ieteikumi par devas pielāgošanu atsevišķu nevēlamu blakusparādību gadījumā ir sniegti 1. tabulā.

Ja ir radušās citas smagas nevēlamas blakusparādības vai dzīvībai bīstamas nevēlamas blakusparādības, Ogsiveo lietošana ir jāpārtrauc, līdz reakcija ir samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim. Ogsiveo lietošanu drīkst atsākt, lietojot tikai 100 mg divas reizes dienā un tikai pēc tam, kad ir rūpīgi izvērtēts iespējamais ieguvums un nevēlamās blakusparādības recidīva iespējamība. Ja pēc lietošanas atsākšanas samazinātā devā atkārtoti rodas smaga vai dzīvībai bīstama nevēlama blakusparādība, Ogsiveo lietošana ir pilnībā jāizbeidz.

Devu jāpielāgo, ja pacientiem rodas turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības (pakāpes norādītas atbilstoši Kopīgiem nevēlamo notikumu terminoloģijas kritērijiem):

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamo blakusparādību gadījumā ar Ogsiveo ārstētajiem pacientiem

Nevēlamā blakusparādība	Ieteicamā rīcība
Caureja	
3. pakāpes caureja, kas turpinās ≥ 3 dienas, neraugoties uz maksimālu medikamentozu terapiju	Ogsiveo lietošana jāpārtrauc, līdz reakcija samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
Ādas reakcijas	
3. pakāpes folikulīts	Ogsiveo lietošana jāpārtrauc, līdz reakcija samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
3. pakāpes makulopapulozi izsitumi	Ogsiveo lietošana jāpārtrauc, līdz reakcija samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
3. pakāpes hidradenīts	Ogsiveo lietošana jāpārtrauc, līdz reakcija samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
Elektrolītu līdzsvara traucējumi	
3. pakāpes hipofosfatēmija, kas saglabājas ≥ 7 dienas, neraugoties uz maksimālu aizstājterapiju	Ogsiveo lietošana jāpārtrauc, līdz reakcija samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
3. pakāpes hipokaliēmija, neraugoties uz maksimālu aizstājterapiju	Ogsiveo lietošana jāpārtrauc, līdz reakcija samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
Aknu patoloģijas	
Alanīna transamināzes (ALAT) vai aspartāta transamināzes (ASAT) līmenis $\geq 3-5$ x NAR	Ogsiveo lietošana ir jāpārtrauc, līdz ALAT, ASAT vai to abu līmenis ir samazinājies līdz < 3 x NAR vai sākumstāvoklim, tad tā lietošana ir jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā.
ALAT vai ASAT > 5 x NAR	Ogsiveo lietošana pilnībā jāizbeidz.
Citas nevēlamās blakusparādības	
Anaflakse vai cita smaga paaugstinātas jutības reakcija	Ogsiveo lietošana pilnībā jāizbeidz.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāku cilvēku populācija

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana netiek ieteikta. Klīniskie dati par 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem lietošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana netiek ieteikta. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem lietošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ogsiveo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Ogsiveo nedrīkst lietot bērniem no dzimšanas līdz 2 gadu vecumam, jo ir iespējamas ar strukturālu un funkcionālu augšanu saistītas drošuma bažas. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Lietošanas veids

Ogsiveo ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes nedrīkst salauzt, sakost un sasmalcināt, jo pašlaik nav pieejami dati, kas atbalsta citu lietošanas veidu.

Pacienti jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas Ogsiveo lietošanas laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto ļoti efektīvu kontracepciju (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Caureja

Ir ziņots par caureju pacientiem, kuri saņem nirogacestatu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem nirogacestata terapijas laikā rodas caureja, ir jākontrolē un jāārstē ar pretcaurejas līdzekļiem. Ja ir 3. pakāpes caureja, kas turpinās ≥ 3 dienas, neraugoties uz maksimālu medikamentozu terapiju, nirogacestata lietošana ir jāpārtrauc, līdz caureja samazinājusies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ir ziņots par dermatoloģiskām reakcijām, tai skaitā makulopapuloziem izsitumiem, folikulītu un hidradenītu pacientiem, kuri saņem nirogacestatu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visa terapijas kursa laikā jākontrolē, vai pacientiem nerodas dermatoloģiskas reakcijas un jāveic ārstēšana atbilstoši klīniskām indikācijām. Ja ir 3. pakāpes dermatoloģiskas reakcijas, nirogacestata lietošana ir jāpārtrauc, līdz traucējums samazinās līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz olnīcām

Ir ziņots par toksisku ietekmi uz olnīcām pacientēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras saņēma nirogacestatu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Par toksisku ietekmi uz olnīcām, kas konstatēta, pamatojoties uz patoloģisku reproduktīvo hormonu līmeni vai perimenopauzes simptomiem, tika ziņots 75 % sieviešu ar reproduktīvo potenciālu, kuras pētījumā DeFi saņēma nirogacestatu. Ziņots, ka toksiskā ietekme uz olnīcām ārstēšanas laikā izzuda 79 % sieviešu ar reproduktīvo potenciālu. Papildinformācija ir pieejama par visām 27 pacientēm, izņemot divas; tika ziņots, ka pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas toksiskā ietekme uz olnīcām izzuda visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, par kurām bija pieejami dati (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nirogacestata ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumos konstatētajiem faktiem, ir iespējami sieviešu fertilitātes traucējumi. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu pirms nirogacestata lietošanas uzsākšanas jāinformē par toksiskas ietekmes uz olnīcām risku. Jākontrolē, vai pacientēm neizmainās menstruālā cikla regularitāte un vai nerodas estrogēna deficīta simptomi, tai skaitā karstuma viļņi, svīšana naktī un maksts sausums.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Ir ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumiem, tai skaitā hipofosfatēmiju un hipokaliēmiju pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Fosfātu un kālija līmenis ir regulāri jākontrolē un pēc vajadzības jāpapildina. Ja ir 3. pakāpes hipofosfatēmija, kas saglabājas ≥ 7 dienas, neraugoties uz maksimālu aizstājterapiju, nirogacestata lietošana ir jāpārtrauc, līdz traucējums samazināties līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja ir jebkāda ilguma 3. pakāpes hipokaliēmija, neraugoties uz maksimālu aizstājterapiju, nirogacestata lietošana ir jāpārtrauc, līdz traucējums samazināties līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim, tad lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu patoloģijas

Ir ziņots par ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Regulāri jākontrolē aknu funkcionālo testu rezultāti. Ja ALAT vai ASAT līmenis ir $\geq 3 - 5 \times \text{NAR}$, nirogacestata lietošana ir jāpārtrauc, līdz ALAT, ASAT vai to abu līmenis samazinās līdz $< 3 \times \text{NAR}$ vai sākumstāvoklim, tad tā lietošana jāatsāk, lietojot 100 mg devu divas reizes dienā. Ja ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, nirogacestata lietošana ir pilnībā jāizbeidz (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ne-melanomas ādas vēzis

Ir saņemti ziņojumi par ne-melanomas ādas vēžiem (bazālo šūnu karcinomu un plakanšūnu karcinomu) pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ādas izmeklējumi ir jāveic pirms nirogacestata lietošanas uzsākšanas un regulāri nirogacestata lietošanas laikā. Ārstēšana jāveic saskaņā ar klīnisko praksi, un pacienti drīkst turpināt nirogacestata lietošanu, nepielāgojot devu.

Embriofetālā toksicitāte - kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot grūtniecei, nirogacestats var nodarīt kaitējumu auglim (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Pacientiem jāsniedz informācija par iespējamo risku auglim. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms nirogacestata lietošanas uzsākšanas ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam. Grūtniecības tests ārstēšanas laikā ar nirogacestatu ir jāapsver sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām rodas amenoreja. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras saņem nirogacestatu, tā lietošanas laikā un 1 nedēļu pēc nirogacestata pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu). Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka nekavējoties informēt savu veselības aprūpes speciālistu par diagnosticētu vai iespējamu grūtniecību, un grūtniecības iestāšanās gadījumā viņām jāpārtrauc nirogacestata lietošana.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, jāiesaka izmantot ļoti efektīvas kontracepcijas metodes nirogacestata terapijas laikā un 1 nedēļu pēc nirogacestata pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi (skatīt 2. un 6.1. apakšpunktu). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur saulrieta dzelteno FCF (E110) (skatīt 2. un 6.1. apakšpunktu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Katra apvalkotā tablete satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas" (skatīt 6.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

Nirogacestatu metabolizē galvenokārt CYP3A4, un tas ir P glikoproteīna (P-gp) substrāts.

Līdzekļi, kas var paaugstināt nirogacestata koncentrāciju serumā

Vidēji spēcīgu un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru ietekme

Klīniskajā pētījumā itrakonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora un P-gp inhibitora) vienlaicīga lietošana izraisīja nirogacestata C_{max} paaugstināšanos 2,5 reizes un AUC palielināšanos 8,2 reizes. Sagaidāms, ka arī lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem izraisīs klīniski nozīmīgu iedarbības pastiprināšanos.

Tādēļ jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, klaritromicīnu, iekšķīgi lietojamu ketokonazolu, itrakonazolu) un vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu un flukonazolu).

Jāapsver citu zāļu, kuras neinhibē CYP3A4 vai inhibē to minimāli, lietošana. Ja citi ārstēšanas līdzekļi nav pieejami, Ogsiveo lietošana nekavējoties jāpārtrauc uz laiku, kamēr tiek lietots spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors.

Pacientiem jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas Ogsiveo lietošanas laikā, jo šie produkti satur CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Līdzekļi, kas var pazemināt nirogacestata koncentrāciju serumā

Spēcīgu un vidēji spēcīgu CYP3A4 inducētāju ietekme

CYP3A4 inducētāju ietekme uz nirogacestata iedarbību klīniskā pētījumā nav vērtēta. Sagaidāms, ka vidēji spēcīgi un spēcīgi inducētāji izraisīs klīniski nozīmīgu nirogacestata iedarbības samazināšanos, kā rezultātā var samazināties efektivitāte. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu un divšķautņu asinszāli) un vidēji spēcīgiem CYP3A inducētājiem (piemēram, efavirenzu un etravirīnu). Pacientiem, kuriem ir indicēti CYP3A4 inducētāji, jāizvēlas citi līdzekļi ar mazāku enzīmu inducēšanas spēju.

Skābes līmeni pazeminošo līdzekļu ietekme

Nirogacestats šķīst atkarībā no pH, ja pH ir lielāks par 6,0, šķīdība būtiski samazinās. Skābes līmeni pazeminošo līdzekļu (t.i., H₂ receptoru antagonistu, protonu sūkņa inhibitoru un antacīdu) ietekme uz nirogacestata iedarbību klīniskā pētījumā nav vērtēta, taču šo zāļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā nav samazināties nirogacestata biopieejamība. Ogsiveo nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem un H₂ blokatoriem. Taču, ja no lietošanas vienlaicīgi ar skābes līmeni pazeminošiem līdzekļiem nav iespējams izvairīties, Ogsiveo var lietot kopā ar antacīdiem, lietojot Ogsiveo 2 stundas pirms vai 2 stundas pēc antacīda.

Nirogacestata ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

CYP substrāti

Veicot zāļu mijiedarbības pētījumu ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kurā tika pētīta daudzkārtēji vienu reizi dienā lietotas nirogacestata 95 mg devas ietekme uz jutīga CYP3A4 substrāta midazolāma iedarbību, tika novērota 1,3 reizes augstāka midazolāma C_{max} un 1,6 reizes lielāks midazolāma AUC. Nirogacestata klīniskās devas (150 mg divas reizes dienā) ietekme uz midazolāma iedarbību nav pētīta un var būt atšķirīga. Ogsiveo nedrīkst lietot vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskās darbības platumu (piemēram, ar ciklosporīnu, takrolimu, digitoksīnu, varfarīnu, karbamazepīnu).

Tā kā nav veikts neviens pētījums, kurā tiktu pētīta nirogacestata ietekme uz sistēmiskiski lietojamo kontraceptīvo steroīdu iedarbību, nav zināms, vai nirogacestats samazina sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jālieto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

In vitro pētījumos konstatēts, ka nirogacestats var inducēt CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6, un tādējādi ir risks, ka nirogacestats var pavājināt šo enzīmu substrātu iedarbību. Lietojot CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2B6 substrātus vienlaicīgi ar Ogsiveo, jānovērtē, vai nav samazinājusies substrāta efektivitāte un, lai uzturētu optimālu koncentrāciju plazmā, var būt jāpielāgo substrāta deva.

Zāļu transportproteīnu sistēmas

Vienreizējas devas zāļu mijiedarbības pētījumā tika konstatēts, ka nirogacestats neietekmē P-gp substrāta dabīgatrāna iedarbību, kas apstiprina, ka nirogacestats neizraisa klīniski nozīmīgu P-gp inhibīciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un vīriešiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās Ogsiveo lietošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar Ogsiveo un 1 nedēļu pēc pēdējās Ogsiveo devas lietošanas ir jāizmanto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nav zināms, vai nirogacestats samazina sistēmiskas iedarbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Pacientēm jāiesaka ārstēšanas laikā ar Ogsiveo un 1 nedēļu pēc Ogsiveo pēdējās devas lietošanas izmantot vismaz vienu ļoti efektīvu kontracepcijas līdzekli (piemēram, intrauterīnu ierīci) vai divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas formas, tostarp barjermetodi. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka nekavējoties informēt savu veselības aprūpes speciālistu par diagnosticētu vai iespējamu grūtniecību, un grūtniecības iestāšanās gadījumā viņām jāpārtrauc Ogsiveo lietošana. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar Ogsiveo un 1 nedēļu pēc pēdējās Ogsiveo devas lietošanas nedrīkst būt olšūnu (oocītu) donores.

Vīriešu dzimuma pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, Ogsiveo terapijas laikā un 1 nedēļu pēc Ogsiveo pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vīriešu dzimuma pacienti Ogsiveo terapijas laikā un 1 nedēļu pēc Ogsiveo pēdējās devas lietošanas nedrīkst būt spermas donori.

Grūtniecība

Ņemot vērā dzīvnieku pētījumos konstatētos faktus un šo zāļu darbības mehānismu, lietojot grūtniecēm, Ogsiveo var nodarīt kaitējumu auglim. Ogsiveo ir kontrindicēts grūtniecēm (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu). Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Ogsiveo lietošanas uzsākšanas ir jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam. Grūtniecības tests ārstēšanas laikā ar Ogsiveo ir jāapsver sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām rodas amenoreja. Pacientēm jāsniedz informācija par iespējamo risku auglim. Ja pacientei Ogsiveo lietošanas laikā iestājas grūtniecība, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc. Ir saņemts ziņojums par spontānu abortu sievietei, kurai pētījumā DeFi nirogacestata lietošanas laikā iestājās grūtniecība.

Barošana ar krūti

Datu par nirogacestata vai tā metabolītu klātbūtni cilvēka vai dzīvnieka pienā, to ietekmi uz bērnu, kurš tiek barots ar mātes pienu, vai uz piena veidošanos nav. Tā kā ar krūti barotam bērnam var būt nopietnas nevēlamas blakusparādības, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti Ogsiveo lietošanas laikā un 1 nedēļu pēc Ogsiveo pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi cilvēkiem nav veikti. Ogsiveo ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumos konstatētajiem faktiem, ir iespējami fertilitātes traucējumi vīriešiem un sievietēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ogsiveo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā pacientiem, kuri lieto nirogacestatu, var rasties nespēks un reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem, kuriem rodas šīs nevēlamās blakusparādības, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir caureja (85 %), izsitumi (65 %), toksiska ietekme uz olnīcām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu (60 %), slikta dūša (59 %), nespēks (50 %), hipofosfatēmija (50 %), galvassāpes (40 %) un stomatīts (40 %).

Biežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija toksiska ietekme uz olnīcām (priekšlaicīga menopauze, 3 %). Biežākās smagās nevēlamās blakusparādības bija caureja (16 %) un hipofosfatēmija (13 %).

Nevēlama notikuma dēļ nirogacestata lietošana tika pilnībā izbeigta 19 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta, bija caureja (5 %), toksiska ietekme uz olnīcām (5 %) un paaugstināts ALAT līmenis (3 %).

Nirogacestata lietošana nevēlamu blakusparādību dēļ tika pārtraukta 59 % gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana, bija caureja (11 %), makulopapulozi izsitumi (10 %), hipofosfatēmija (6 %) un slikta dūša (5 %).

Nevēlamu blakusparādību dēļ nirogacestata deva tika samazināta 44 % gadījumu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta zāļu deva, bija caureja (9 %), makulopapulozi izsitumi (6 %), stomatīts (3 %) un hipofosfatēmija (3 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ja nav norādīts citādi, nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, pamatojoties uz jebkāda cēloņa nevēlamo notikumu biežumu 88 pacientiem, kuri pakļauti nirogacestata iedarbībai, lietojot to pa 150 mg divas reizes dienā klīniskajos pētījumos, kuru ilguma mediāna bija 21,5 mēneši.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši biežuma kategorijām, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Visas pakāpes	3. - 4. pakāpe
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži
	Stomatīts ^a	Ļoti bieži	Bieži
	Sausa mute	Ļoti bieži	--
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi ^b	Ļoti bieži	Bieži
	Alopēcija	Ļoti bieži	--
	Folikulīts	Ļoti bieži	Bieži
	Hidradenīts	Bieži	Bieži
	Sausa āda	Ļoti bieži	--
	Nieze	Ļoti bieži	--
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Bazālo šūnu karcinoma	Bieži	--
	Plakanšūnu ^c karcinoma	Bieži	--
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipofosfatēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Hipokaliēmija	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži	--
	Reibonis	Ļoti bieži	--
Izmeklējumi	Proteinūrija	Ļoti bieži	--
	Glikozūrija	Ļoti bieži	--
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Eozinofīlija	Ļoti bieži	--
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru kanāliņu bojājumi	Bieži	--
Traumas, saindēšanās un ar procedūrām saistītās komplikācijas	Kaula lūzums ^d	Bieži	--
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts ALAT līmenis	Ļoti bieži	Bieži
	Paaugstināts ASAT līmenis	Ļoti bieži	Bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Toksiska ietekme uz olnīcām ^e	Ļoti bieži	--
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Ļoti bieži	--
	Augšējo elpceļu infekcija ^f	Ļoti bieži	--
	Dispnoja	Ļoti bieži	--
	Deguna asiņošana	Ļoti bieži	--
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Nespēks	Ļoti bieži	Bieži
	Gripai līdzīga slimība	Ļoti bieži	--

^a Stomatīts ietver stomatītu, čūlas mutes dobumā, sāpes mutes dobumā un orofaringeālas sāpes.

^b Izsitumi ietver makulopapulozus izsitumus, aknes veida dermatītu, izsitumus, eritematozus izsitumus, niezošus izsitumus un papulozus izsitumus.

^c Plakanšūnu karcinoma ietvēra ādas plakanšūnu karcinomu un plakanšūnu karcinomu.

^d Kaula lūzums ietver lūzumu, pēdas lūzumu, plaukstu lūzumu, spīķakaula lūzumu, gūžas lūzumu un ribas lūzumu.

^e Toksiska ietekme uz olnīcām ietver olnīcu mazspēju, priekšlaicīgu menopauzi, amenoreju, oligomenoreju, neregulāras menstruācijas, dismenoreju, stipru menstruālo asiņošanu, vulvovaginālu sausumu, karstuma viļņus, pazeminātu anti-Müllera hormona (AMH) un paaugstinātu folikulus stimulējošā hormona (FSH) līmeni.

^f Augšējo elpceļu infekcija (AEI) ietver AEI, vīrusu izraisītu AEI, akūtu sinusītu un sinusītu.

-- Nozīmē, ka nav ziņots nevienš gadījums.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Turpmāk aprakstītie dati atspoguļo randomizēta, dubultmaskēta, 3. fāzes pētījuma DeFi rezultātus pacientiem ar desmoīdiem audzējiem, kuri tika ārstēti, lietojot 150 mg nirogacestata divas reizes dienā (N=69) vai placebo (N=72) divas reizes dienā.

Caureja

Pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē par caureju tika ziņots 84 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu, salīdzinot ar 35 % pacientu, kuri saņēma placebo. Trešās pakāpes notikumi radās attiecīgi 16 % un 1 % pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Caureja, kas atbilda ≤ 2 . pakāpei, izzuda 74 % pacientu, kuri turpināja nirogacestata lietošanu. Laika mediāna līdz pirmās caurejas epizodes sākumam pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu, bija 9 dienas (diapazonā no 2 līdz 234 dienām). Caurejas dēļ deva tika samazināta 10 % pacientu, un ārstēšana tika pārtraukta 7 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē par dermatoloģiskām reakcijām pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu, tika ziņots biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo; to vidū bija makulopapulozi izsitumi (32 % salīdzinājumā ar 6 %), hidradenīts (9 % salīdzinājumā ar 0) un folikulīts (13 % salīdzinājumā ar 0) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Laika mediāna līdz izsitumu epizodēm bija 22 dienas (diapazonā no 2 līdz 603 dienām). Ādas un zemādas audu bojājumu dēļ deva tika samazināta 9 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu, tai skaitā makulopapulozu izsitumu dēļ 4 % pacientu un hidradenīta dēļ 3 % pacientu. Makulopapulozu izsitumu dēļ ārstēšana tika pārtraukta 1 % pacientu.

Toksiska ietekme uz olnīcām

Pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē 75 % sieviešu ar reproduktīvo potenciālu, kuras saņēma nirogacestatu, ziņoja par toksisku ietekmi uz olnīcām (kas definēta kā olnīcu mazspēja, priekšlaicīga menopauze, amenoreja, oligomenoreja un menopauze), bet pacientes, kuras saņēma placebo, neziņoja par šādiem gadījumiem. Trīs gadījumos bija nopietnas ar toksisku ietekmi uz olnīcām saistītas nevēlamas blakusparādības, kas visos gadījumos ietvēra priekšlaicīgu menopauzi. Tas atbilst 11 % visu dalībnieču, kurām ziņots par toksisku ietekmi uz olnīcām. Laika mediāna līdz pirmās toksiskās ietekmes uz olnīcām sākumam bija 8,9 nedēļas (diapazonā no 1 dienas līdz 54 nedēļām), un kopējā ilguma mediāna bija 18,9 nedēļas (diapazonā no 11 dienām līdz 215 nedēļām). Ziņots, ka toksiskā ietekme uz olnīcām ārstēšanas laikā izzuda 79 % sieviešu ar reproduktīvo potenciālu.

Papildinformācija ir pieejama par visām 27 pacientēm, izņemot divas; tika ziņots, ka pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas toksiskā ietekme uz olnīcām izzuda visām sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, par kurām bija pieejami dati. Laika mediāna līdz ietekmes izzušanai pēc nirogacestata lietošanas pārtraukšanas bija 10,9 nedēļas (diapazonā no 4 līdz 18 nedēļām). Nirogacestata ietekme uz fertilitāti nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktu). Starp nirogacestatu un folikulu stimulējošā hormona (FSH) līmeni serumā tika konstatēta iedarbības un atbildes reakcijas sakarība, kad FSH līmenis paaugstinājās lineāri līdz ar nirogacestata koncentrācijas serumā paaugstināšanos.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Pacientiem, kuri pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē saņēma nirogacestatu, ir ziņots par elektrolītu līdzsvara traucējumiem, tai skaitā par hipofosfatēmiju (43 %) un hipokaliēmiju (12 %), salīdzinot ar attiecīgi 7 % un 1 % pacientiem, kuri saņēma placebo. Laika mediāna līdz pirmajai hipofosfatēmijas un hipokaliēmijas epizodei bija attiecīgi 15 dienas (diapazonā no 1 līdz 833 dienām) un 15 dienas (diapazonā no 1 līdz 57 dienām). Trešās pakāpes hipofosfatēmija un hipokaliēmija radās 3 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu, bet neradās nevienam pacientam, kurš saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipofosfatēmijas vai hipokaliēmijas dēļ deva tika samazināta attiecīgi 4 % un 1 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu. Hipofosfatēmijas dēļ zāļu lietošanu pārtrauca 1 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu.

Aknu patoloģijas

Par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē tika ziņots attiecīgi 19 % un 17 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu, salīdzinot ar attiecīgi 8 % un 11 % pacientu, kuri saņēma placebo. Laika mediāna līdz pirmajam ALAT un ASAT paaugstinājumam bija attiecīgi 22 dienas (ALAT gadījumā diapazons no 8 līdz 924 dienām; ASAT gadījumā diapazons no 1 līdz 1023 dienām). 3. pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstinājums ($> 5 \times \text{NAR}$) radās 3 % ar nirogacestatu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1 % placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu). ALAT vai ASAT līmeņa paaugstinājuma dēļ deva tika samazināta 1 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu. ALAT vai ASAT līmeņa paaugstinājuma dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta attiecīgi 4 % un 3 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu.

Ne-melanomas ādas vēži

Pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē par ne-melanomas ādas vēžiem pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu, tika ziņots biežāk nekā tiem, kuri saņēma placebo, tai skaitā par plakanšūnu karcinomu (3 % salīdzinājumā ar 0) un bazālo šūnu karcinomu (1 % salīdzinājumā ar 0), un vienam pacientam tika ziņots par abiem ne-melanomas ādas vēža veidiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārpus pētījuma DeFi dubultmaskētās fāzes tika ziņots par vēl diviem ne-melanomas ādas vēža gadījumiem.

Ietekme uz proksimālajiem nieru kanāliņiem

Glikozūrija un proteinūrija pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē tika novērota attiecīgi 52 % un 46 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu, salīdzinot ar attiecīgi 1 % un 39 % pacientu, kuri saņēma placebo. Laika mediāna līdz glikozūrijas un proteinūrijas sākumam bija attiecīgi 85 dienas (diapazonā no 55 līdz 600 dienām) un 72 dienas (diapazonā no 38 līdz 937 dienām). Ziņots, ka pētījumā DeFi vienam pacientam ir bijuši nieru caurulīšu darbības traucējumi kopā ar pastiprinātu urīnskābes, glikozes un fosfātu ekskrēciju ar urīnu, bet ne pārmērīgu mazmolekulāro proteīnu (bēta-2 mikroglobulīna) ekskrēciju vai kādām nieru darbības pārmaiņām. Šajā gadījumā kontrole tika panākta, samazinot devu.

Kaula lūzums

Pētījuma DeFi dubultmaskētajā fāzē par kaulu lūzumiem tika ziņots 6 % pacientu, kuri saņēma nirogacestatu, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, par tādiem netika ziņots. Visos ziņojumos kaulu lūzumi nebija būtiski un atbilda 1. vai 2. pakāpei. Laika mediāna līdz pirmās kaula lūzuma epizodes sākumam pacientiem, kuri saņēma nirogacestatu, bija 125 dienas (diapazonā no 1 līdz 739 dienām). Kaula lūzumu dēļ deva netika samazināta un zāļu lietošana netika pārtraukta nevienam pacientam, kurš saņēma nirogacestatu.

Pediatriskā populācija

Par epifīzes bojājumu, kas izpaužas kā epifīzes augšanas plāksnītes paplašināšanās, tika ziņots 4 no 26 (15 %) pediatriskiem pacientiem ar atvērtām augšanas plāksnītēm, kuri ar nirogacestatu tika ārstēti ārpus pētījuma DeFi. Šajos gadījumos tika konstatēta epifiziolīze, gūžas lūzums, epifīzes bojājums un osteonekroze. Visi 4 pediatriskie pacienti bija vecumā no 11 līdz 12 gadiem. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Paredzams, ka Ogsiveo pārdozēšanas simptomi būs tā farmakoloģiskās darbības pastiprināšanās un var ietvert caureju, sliktu dūšu, vemšanu, hipofosfatēmiju, paaugstinātu transamināžu līmeni un deguna asiņošanu.

Pārdozēšanas ārstēšana

Tā kā Ogsiveo izteikti saistās ar proteīniem, nav sagaidāms, ka to pacientiem ar normālu proteīna līmeni serumā varēs izvadīt ar dialīzi. Pārdozēšanas gadījumā ir jāpārtrauc ārstēšana ar Ogsiveo un jāveic vispārēji atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX81

Darbības mehānisms

Nirogacestats ir atgriezenisks un nekonkurējošs gamma sekretāzes inhibitors, kas bloķē *Notch* receptora proteolītisko aktivizāciju.

Sirds elektrofizioloģija

Nirogacestata koncentrācijas ietekme uz QTc intervāla pagarināšanos tika prognozēta, izmantojot uz modeli balstītu analīzi. Prognozēto vidējo QTcF izmaiņu 90 % ticamības intervāli bija mazāki par 10 ms pie paredzamās C_{max} , lietojot supratherapeitiskas devas. Tādēļ ar terapeitisko Ogsiveo devu lietošanu nav saistīta klīniski nozīmīga QTcF intervāla pagarināšanās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums DeFi bija starptautisks, daudzcentru, randomizēts (1:1), dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums pieaugušiem pacientiem ar progresējošiem desmoīdiem audzējiem. Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti ar histoloģiski apstiprinātu desmoīdu audzēju diagnozi, kuri, vērtējot pēc RECIST v1.1 kritērijiem, 12 mēnešu laikā pirms atlases bija progresējuši par ≥ 20 %, un, ja slimība turpināja progresēt, tas neradīja pacientam tūlītēju nozīmīgu risku. Randomizācija tika stratificēta atbilstoši mērķa audzēja atrašanās vietai (-ām) (intraabdomināli vai ekstraabdomināli). Pacienti ar vairākiem mērķa audzējiem gan intraabdomināli, gan ekstraabdomināli tika klasificēti kā pacienti ar intraabdominālu audzēju. Pacienti saņēma 150 mg nirogacestata vai placebo perorāli divas reizes dienā 28 dienu ciklu veidā līdz slimības progresēšanai, nāvei vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival; PFS*). Progresēšana tika noteikta radiogrāfiski, izmantojot RECIST v1.1 kritērijus. To maskēti noteica neatkarīga centrālas attēlu izvērtēšanas komiteja vai arī to klīniski novērtēja pētnieks un maskēti apstiprināja neatkarīga, centrālas izvērtēšanas komiteja, vai arī par to liecināja jebkāda cēloņa nāve. Citi efektivitātes rādītāji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate; ORR*), sāpju izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 10. ciklam, desmoīdajam audzējam specifisko simptomu smaguma pakāpes izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 10. ciklam, lomu funkciju un fiziskās funkcionētspējas izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 10. ciklam un kopējās dzīves kvalitātes izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 10. ciklam. Sāpes tika novērtētas pēc Īsās sāpju vērtēšanas veidlapas (*Brief Pain Inventory; BPI*) 3. domēna (t.i., stiprākās sāpes) 7 dienu vidējā rādītāja. Desmoīdā audzēja specifisko simptomu smaguma pakāpi un fizisko funkcionētspēju novērtēja, izmantojot *GOunder/DTRF DEsmoid Symptom/Impact Scale (GODDESS)*.

Pavisam tika randomizēti 142 pacienti: 70 nirogacestata lietošanai un 72 placebo lietošanai. Kopumā vecuma mediāna bija 34 gadi (diapazons: 18-76 gadi); 4 % bija 65 gadus veci vai vecāki; 65 % bija sievietes; 83 % bija baltās rases pārstāvji, 6 % melnās rases pārstāvji, 3 % aziāti un 8 % citas rases pārstāvji; 73 % ECOG funkcionālo spēju (FS) statuss bija 0, 27 % ECOG FS statuss bija 1 un < 1 % ECOG FS statuss bija 2. 23 % pacientu bija intraabdomināla slimība vai gan intra-, gan ekstraabdomināla slimība, un 77 % bija tikai ekstraabdomināla slimība. 41 % pacientu bija multifokāla slimība, un 59 % pacientu slimība bija lokalizēta vienā vietā. No 105 pacientiem ar zināmu somātiskā audzēja mutāciju statusu 81 % bija *CTNNB1* mutācija un 21 % - *APC* mutācija. 17 % pacientu ģimenes anamnēzē bija pārmantota adenomatoza polipoze (PAP). 23 % pacientu iepriekš nebija saņēmuši terapiju un 44 % bija saņēmuši ≥ 3 iepriekšējas terapiju kārtas. Iepriekš veiktā terapija ietvēra sistēmisku terapiju (61 %), operāciju (53 %) un staru terapiju (23 %). 36 % pacientu iepriekš bija ārstēti ar ķīmijterapiju, un 33 % iepriekš bija ārstēti ar tirozīnkināzes inhibitoru. 50 % pacientu BPI-SF 3. domēna (stiprākās sāpes) indeksa vērtība pētījuma sākumā bija 2.

Efektivitātes rezultāti ITT populācijā, kas ietvēra visus randomizētos pacientus, ir norādīti turpmāk. PFS un ORR uzlabošanās, lietojot nirogacestatu, bija izteiktāka neatkarīgi no sākotnējām īpašībām, tai skaitā audzēja atrašanās vietas un iepriekš lietotās terapijas veida.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar progresējošiem desmoīdiem audzējiem saskaņā ar RECIST 1.1 kritērijiem

	Nirogacestats N = 70	Placebo N = 72
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Pacientu, kuriem konstatēts notikums, skaits (%)	12 (17)	37 (51)
Radiogrāfiski konstatēta progresēšana ^a	11 (16)	30 (42)
Klīniski konstatēta progresēšana ^a	1 (1)	6 (8)
Nāve	0	1 (1)
Mediāna (mēneši) (95 % TI) ^b	NS (NS, NS)	15,1 (8,4, NS)
Riska attiecība (95 % TI)	0,29 (0,15, 0,55)	
p vērtība ^c	< 0,001	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs ^a		
ORR, n (%)	29 (41)	6 (8)
95 % TI ^d	(29,8, 53,8)	(3,1, 17,3)
CR	5 (7)	0
PR	24 (34)	6 (8)
p vērtība ^e	< 0,001	

Saīsinājumi: TI - ticamības intervāls; CR - pilnīga atbildes reakcija (*complete response*); ORR - objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*); PR - daļēja atbildes reakcija (*partial response*); NS - nav sasniegts

^a Novērtējusi maskēta neatkarīga centrālas izvērtēšanas komiteja.

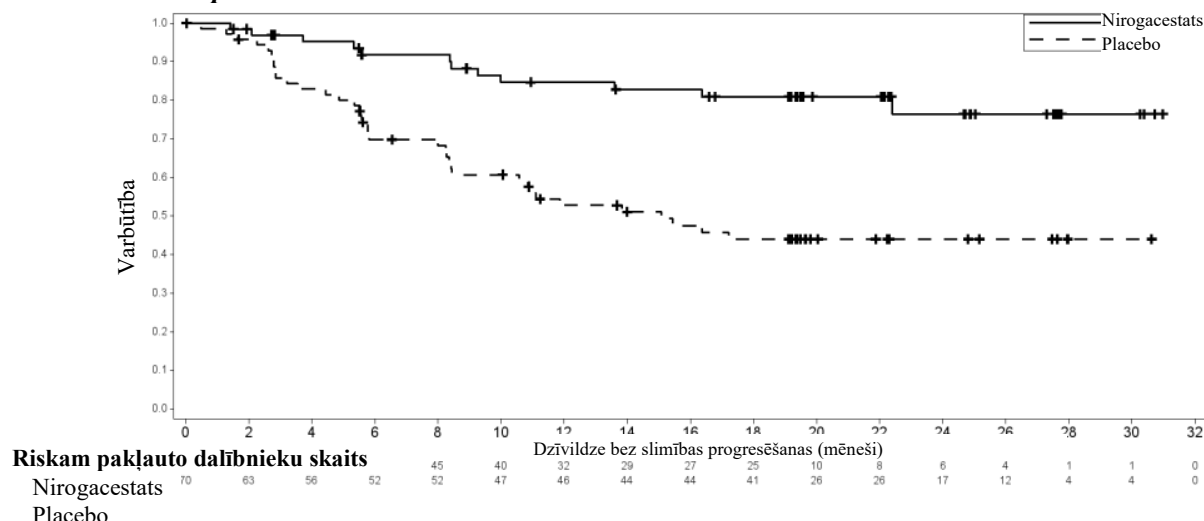
^b Iegūts, izmantojot *Kaplan-Meier* metodiku.

^c p vērtība iegūta, izmantojot viļņusēju stratificētu *log-rank* testu.

^d Iegūts, izmantojot precīzu metodi, kas balstīta uz binomiālo sadalījumu.

^e p vērtība iegūta, izmantojot divpusējo *Cochran-Mantel-Haenszel* testu.

1. attēls. PFS *Kaplan-Meier* līkne



Piezīme. Mediāna un 95 % ticamības intervāli tika aprēķināti, izmantojot *Kaplan-Meier* metodi. Tā kā notikumu skaits nirogacestata grupā bija mazs, laika līdz progresēšanai mediānu, izmantojot *Kaplan-Meier* vienādojumu, nebija iespējams aprēķināt.

Pacienta ziņotie iznākumi

PFS rezultātus apliecināja pacienta ziņoto stiprāko sāpju izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 10. ciklam par labu nirogacestata grupai (-1,6 salīdzinājumā ar -0,2; LS vidējās vērtības atšķirība: -1,3; 95 % ticamības intervāls: no -2,1 līdz -0,6; $p < 0,001$).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ogsiveo vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās mīksto audu sarkomas ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nirogacestata maksimālā koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 1,5 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Nirogacestata absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 19,2 % (diapazonā no 16,2 līdz 24,3 %).

Izkliede

Aprēķināts, ka nirogacestata attiecība starp asinīm un plazmu cilvēka organismā ir aptuveni 0,5. *In vitro* ar seruma proteīniem saistās aptuveni 99,6 % nirogacestata. Nirogacestats ir izteikti saistīts gan ar cilvēka seruma albumīnu, gan ar α -1 skābo glikoproteīnu, bet afinitāte pret α 1 skābo glikoproteīnu ir lielāka. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aprēķināts, ka nirogacestata šķīstamais izklijes tilpums pēc iekšķīgas lietošanas pacientiem ar desmoīdiem audzējiem ir 1430 l.

Biotransformācija

Nirogacestats plaši metabolizējas, galvenokārt ar CYP3A4 starpniecību. Zināšanas par galvenajiem vai aktīvajiem metabolītiem *in vivo* ir nepilnīgas, jo ir ierobežojumi, kas saistīti ar metabolītu, kuri nav marķēti ar radioaktīvo vielu, noteikšanu. Asinsritē un sekrētos ir konstatēti vairāki nenoīmīgi metabolīti.

Eliminācija

Pēc vienas radioloģiski iezīmētas nirogacestata devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām aptuveni 65 % devas tiek atgūti 13 dienu laikā pēc lietošanas; 38 % tiek izvadīti ar izkārnījumiem, 17 % tiek izvadīti ar urīnu un 10 % izdalītās radioloģiskai iezīmēšanai izmantotās vielas tiek konstatēti izelpotajā gaisā. Neizmainīts nirogacestata urīnā veido mazāk nekā 0,01 %, bet izkārnījumos mazāk nekā 0,5 % lietotās devas.

Veicot populācijas farmakokinētikas analīzi desmoīdā audzēja populācijā, tika aprēķināts, ka šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 23 stundas. Šķietamais sistēmiskais klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 45 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Nirogacestata iedarbība palielinās, palielinot vienu reizi lietoto devu un atkārtoti lietotās devas, ja deva ir 50-150 mg, palielināšanās ir proporcionāla.

Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 7 dienas pēc atkārtotas lietošanas. Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķināts, ka pacientiem ar desmoīdo audzēju uzkrāšanās koeficients ir aptuveni 1,5.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumu ietekme

Nirogacestata farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas. Vidēji smagi aknu darbības traucējumi neietekmēja kopējo nirogacestata iedarbību (AUC), bet maksimālā iedarbība (C_{max}) samazinājās par 28 %, izkļedes tilpums bija lielāks, un pusperiods bija ilgāks.

Nieru darbības traucējumu ietekme

Nieru darbības traucējumu ietekme uz nirogacestata farmakokinētiku specifiskā klīniskā pētījumā nav vērtēta. PopFK modelī netika novērota klīniski nozīmīga saistība starp nieru darbības analīžu rezultātiem un nirogacestata farmakokinētiku. Divām pētāmām personām no 335 PopFK analīzē iekļautajām pētāmajām personām bija viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi. PopFK analīzē netika iekļauta neviena pētāmā persona ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem lielākā daļa toksicitātes gadījumu bija saistīta ar gamma sekretāzes inhibīciju. Ietekme ietvēra olnīcu atrofiju, estrālā cikla izmaiņas, samazinātu šūnu skaitu ar zarnām saistītajos limfoīdajos audos un samazinātu šūnu skaitu mezentērijā limfmezglos. Pētījumā ar žurkām tika novērota augšanas plātnītes sabiezēšana. Turklāt pie visiem pētījumā ar žurkām novērtētajiem devu līmeņiem tika konstatēta no devas atkarīga hroniska progresējoša nefropātija, plaušu fosfolipidoze un siekalu dziedzeru nekroze. Pētījumā ar suņiem ar terapiju saistītu ietekmi novēroja zarnās, liesā, žultspūslī, aknās, nierēs, sēkliniekos un olnīcās. Zarnās un aknās konstatētās izmaiņas bija saistītas ar ģeneralizētu iekaisumu un tā izraisītām patoloģiskām klīniskām izmaiņām lielākajai daļai suņu. Trīs mēnešu perorālās toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem netika noteikts NOAEL. Mazākā deva pētījumā ar žurkām bija 5 mg/kg dienā (cilvēkam līdzvērtīga deva ir 50 mg dienā), bet suņiem mazākā deva bija 2 mg/kg dienā (cilvēkam līdzvērtīga deva ir 70 mg dienā). Arī sistēmiskā iedarbība bija zemāka par sistēmisko iedarbību (AUC) cilvēkam, kas noteikta, lietojot 150 mg nirogacestata divas reizes dienā.

Kancerogenitāte

Šķiet, ka *Notch* signālu pārvadei ir gan onkogēna, gan audzēju nomācoša funkcija. Nirogacestata kancerogēnā ietekme tika vērtēta 6 mēnešu pētījumā ar transgēniskām rasH2 pelēm. Lietojot devas līdz 100 mg/kg dienā, tika novērota palielināta hemangiosarkomu sastopamība. Lietojot 100 mg/kg dienā, sistēmiskā iedarbība (AUC) bija (0,2 reizes) mazāka nekā cilvēkiem, lietojot 150 mg nirogacestata divas reizes dienā. Kancerogēnais potenciāls žurkām nav novērtēts.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Nirogacestats samazināja fertilitātes rādītājus gan žurku tēviņiem, gan mātītēm, kas korelēja ar olnīcu atrofiju, samazinātu sēklinieku masu, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu un ietekmi uz spermatozoīdu morfoloģiju. Fertilitātes pētījumos tika novēroti arī agrīnas embrija zaudēšanas gadījumi. Sākotnējā embriofetālās attīstības pētījumā nirogacestats izraisīja nozīmīgu un ar devu saistītu embriju bojāeju, agrīnu rezorbciju un samazināja izdzīvojušo embriju ķermeņa masu. Šāda iedarbība radās, lietojot 20 mg/kg dienā, kā rezultātā sistēmiskā iedarbība bija (aptuveni 0,45 reizes) mazāka par iedarbību uz cilvēku pēc nirogacestata lietošanas pa 150 mg divas reizes dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirta-makrogola kopolimērs, piepotēts (E 1209)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
1. tipa glicerīna monokaprīlkaprāts/mono-/diglicerīdi (E471)
Polivinilspirts - daļēji hidrolizēts (E1203)
FD&C dzeltenais #6 / saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes

ABPE pudele ar bērniem neatveramu aizdari un hermētisku pārklājumu ar 120 vai 180 tabletēm.

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes

Caurspīdīgi PVH/PVDH blisteri ar alumīnija pārklājumu un 14 tabletēm. Vienā iepakojumā ir 56 tabletes 4 blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1932/001

EU/1/25/1932/002

EU/1/25/1932/003

EU/1/25/1932/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14. augusts, 2025

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Ogsiveo (nirogacestata) laišanas tirdzniecībā reģistrācijas apliecības īpašniekam ar katras dalībvalsts kompetentajām iestādēm jāsakāpo apmācības programmas saturs un formāts, arī komunikācijas līdzekļi, izplatīšanas veidi un visi pārējie programmas aspekti.

Apmācības programmas nolūks ir maksimāli mazināt Ogsiveo (nirogacestata) iedarbību *in utero* un tādējādi arī iespējamo toksicitātes risku embrijam un auglim.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visās dalībvalstīs, kur tirdzniecībā būs pieejams Ogsiveo (nirogacestats), visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri, kā paredzams, parakstīs, kā arī visiem pacientiem, kuri, kā paredzams, lietos Ogsiveo (nirogacestatu), tiks nodrošināti šādi izglītojoši materiāli:

- ārstiem paredzēts mācību materiāls,
- pacienta kartīte.
Ārstiem paredzētais mācību materiāls
- Zāļu apraksts.
- Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatā jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem faktiem:

- nirogacestats var nodarīt kaitējumu embrijam/auglim, tai skaitā izraisīt augļa bojāeju;
- nirogacestats ir kontrindicēts grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras neizmanto ļoti efektīvu kontracepcijas metodi;
- pirms nirogacestata terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests, un tā rezultātam ir jābūt negatīvam;
- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka izmantot ļoti efektīvas kontracepcijas metodes nirogacestata terapijas laikā un 1 nedēļu pēc nirogacestata pēdējās devas lietošanas;
- nirogacestats var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti;
- pacientiem jāiesaka izmantot vismaz vienu ļoti efektīvu kontracepcijas līdzekli, piemēram, intrauterīnu ierīci vai divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas formas, tostarp barjermetodi;
- pacientes ar reproduktīvo potenciālu pirms nirogacestata lietošanas uzsākšanas ir jāinformē par iespējamu nelabvēlīgu ietekmi uz embriju/augli un piemērotu kontracepcijas līdzekļu lietošanu;
- grūtniecības tests ārstēšanas laikā ar nirogacestatu ir jāapsver sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kurām rodas amenoreja;
- pacientiem, kuriem ir partneres ar reproduktīvo potenciālu, jāiesaka izmantot ļoti efektīvas kontracepcijas metodes nirogacestata terapijas laikā un 1 nedēļu pēc nirogacestata pēdējās devas lietošanas;
- pacientēm jāiesaka nekavējoties informēt ārstu, ja rodas aizdomas par grūtniecību;
- pacientiem jāizsniedz pacienta kartīte.

Pacienta kartīte

Pacienta kartītē jābūt iekļautiem šādiem galvenajiem faktiem:

- lietojot grūtniecības laikā, nirogacestats var nodarīt kaitējumu embrijam/auglim, tai skaitā izraisīt augļa bojāeju;
- pacientēm, kuras ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu, un pacientiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu, nirogacestata terapijas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto ļoti efektīvas kontracepcijas metodes;
- ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, vai vīrietis ar partneri, kurai var iestāties grūtniecība, Jums jāizmanto vismaz viens ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis, piemēram, intrauterīna ierīce, vai divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas formas, tostarp barjermetode;
- ja Jums ir aizdomas, ka ārstēšanas laikā ar nirogacestatu Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties sazinieties ar ārstējošo onkologu. Ja esat grūtniece, Jūs nedrīkstat lietot nirogacestatu.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laikā jāveic tālāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pieteicējam obligāti jāizstrādā efektīvi pasākumi, t. i., jāpilnveido zāļu forma, ražošanas process un/vai kontroles stratēģija, lai nodrošinātu, ka nevēlamo piemaisījumu ASYM-136911 un ASYM-136912 kopējais daudzums nepārsniedz AI robežvērtību 1,5 µg dienā visu derīguma laiku, un jāiesniedz atbilstošas izmaiņas, lai ieviestu grozījumus un gatavās produkcijas izlaišanas un derīguma termiņa specifikācijā noteiktu stingrāku NMT robežvērtību – 1,5 µg dienā.	2027. gada 3. ceturksnis
Jāiesniedz progresa ziņojums.	2026. gada 3. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes
nirogacestatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg nirogacestata (nirogacestata dihidrobromīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un saulrieta dzeltenu FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
120 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu. Nesalauzt, nesakošļāt un nesasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1932/001 120 apvalkotās tabletes
EU/1/25/1932/002 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ogsiveo 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 50 mg tabletes
nirogacestatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 50 mg nirogacestata (nirogacestata dihidrobromīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un E110, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

tablete
120 tabletes
180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Norīt veselu.
Nesalauzt, nesakošļāt un nesasmalcināt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25° C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SpringWorks Therapeutics

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1932/001 120 apvalkotās tabletes

EU/1/25/1932/002 180 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes
nirogacestatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg nirogacestata (nirogacestata dihidrobromīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un saulrieta dzelteno FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu. Nesalauzt, nesakošļāt un nesasmalcināt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1932/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ogsiveo 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes
nirogacestatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes
nirogacestatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg nirogacestata (nirogacestata dihidrobromīda formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un saulrieta dzelteno FCF (E110). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu. Nesalauzt, nesakošļāt un nesasmalcināt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1932/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ogsiveo 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes
nirogacestatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes
Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes
Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes
nirogacestatum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ogsiveo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ogsiveo lietošanas
3. Kā lietot Ogsiveo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ogsiveo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ogsiveo un kādam nolūkam to lieto

Ogsiveo ir zāles, kas satur aktīvo vielu nirogacestatu, kas nomāc proteīnu, ko sauc par gamma sekretāzi. Gamma sekretāzes inhibitori ārstē vēzi, apturot noteiktu, vēža šūnu augšanu iesaistītu proteīnu darbību.

Ogsiveo lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir progresējoši desmoīdi audzēji (mīksto audu audzēji, kas veidojas fibrozajos audos [saistaudos], parasti rokās, kājās vai vēdera sienas audos, un kuri nav izplatījušies citās ķermeņa daļās) un ir nepieciešama ārstēšana ar iekšķīgi lietojamām vai injicējamām (sistēmiskās iedarbības) zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Ogsiveo lietošanas

Nelietojiet Ogsiveo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nirogacestatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece (skatīt tālāk, apakšpunktā “Grūtniecība”);
- ja Jums var iestāties grūtniecība, un Jūs nelietojat ļoti efektīvu kontracepciju (pretapaugļošanās līdzekļus; skatīt tālāk, apakšpunktā “Kontracepcija vīriešiem un sievietēm”);
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt tālāk, apakšpunktā “Barošana ar krūti”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Ogsiveo lietošanas laikā ar Jums notiek kaut kas no tālākminētā, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

- **Ja Jums rodas smaga caureja vai caureja, kas turpinās ilgāk par divām dienām** un nereaģē uz terapiju, nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību. Ārsts var

uz laiku, līdz Jūsu simptomi kļūst vājāki, pārtraukt ārstēšanu ar Ogsiveo, dot Jums citas zāles, samazināt šo zāļu devu vai likt dzert vairāk šķidruma.

- **Ja Jums rodas izsitumi**, pēc iespējas drīzāk informējiet ārstu vai medmāsu. Ārsts Jums var nozīmēt zāles to ārstēšanai vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Ogsiveo, vai samazināt tā devu.
- **Olnīcu darbības traucējumi**. Jums var rasties tādi simptomi kā karstuma viļņi, svīšana naktī, maksts sausums un menstruālā cikla izmaiņas, tai skaitā neregulāras menstruācijas vai menstruāciju iztrūkums. Šīs blakusparādības izzuda lielākajai daļai sieviešu, kamēr viņas turpināja zāļu lietošanu, un visām sievietēm, kuras pārtrauca Ogsiveo lietošanu.

Izmeklējumi

- Ārstēšanas laikā ārsts veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu elektrolītu (sāļu) līmeni un aknu darbību.
- **Ļaundabīgi ādas audzēji**. Pacientiem, kuri lieto Ogsiveo, ir ziņots par noteikta veida ādas vēzi – bazālo šūnu karcinomu un plakanšūnu karcinomu. Ārstēšanas ar Ogsiveo laikā ārstam Jums jāveic regulāras ādas pārbaudes. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jauni vai mainās ādas bojājumi, piemēram, neliels balts vai miesaskrāsas sacietējums, zvīņains sarkans plankums, vaļēja čūla vai kārpa, kas var veidot krevēli vai viegli asiņot.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Ogsiveo bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo šo zāļu drošums un efektivitāte šajā populācijā nav pierādīta. Ogsiveo var nelabvēlīgi ietekmēt kaulu augšanu augošiem bērniem.

Citas zāles un Ogsiveo

Ogsiveo lietošanas laikā pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par augu izcelsmes līdzekļiem

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- klaritromicīnu, eritromicīnu – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu – lieto nopietnu sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, takrolimu – lieto transplantāta atgrūšanas novēršanai;
- fostamatīnu – lieto maza trombocītu skaita ārstēšanai;
- ritonavīru, atazanavīru, efavirenzu un etravirīnu – lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- diltiazemu – lieto paaugstināta asinsspiediena un sāpju krūtīs ārstēšanai;
- hormonālos kontracepcijas jeb dzimstības kontroles līdzekļus (skatīt tālāk apakšpunktā “Kontracepcija vīriešiem un sievietēm”);
- rifampicīnu – lieto tuberkulozes (TB) un dažu citu bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu – lieto epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- midazolāmu – lieto anestēzijai, sedācijai vai trauksmes mazināšanai;
- digitoksīnu, dofetilīdu – lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai vai neritmiskas sirdsdarbības korekcijai;
- varfarīnu – lieto asins šķidrināšanai;
- antacīdos līdzekļus (īslaicīgas iedarbības zāles, kas satur minerālvielas, piemēram, kalciju, magniju, alumīniju vai bikarbonātu, kas kuņģī neitralizē skābi). Šīs zāles var traucēt Ogsiveo uzsūkšanos un vājināt tā pareizu iedarbību. Lietojiet Ogsiveo divas stundas pirms vai pēc antacīdo līdzekļu lietošanas;
- H₂ receptoru blokatorus (piemēram, famotidīnu un cimetidīnu) un protonu sūkņa inhibitorus (piemēram, omeprazolu, esomeprazolu, lansoprazolu, pantoprazolu un rabeprazolu) – lieto kuņģa skābes līmeņa mazināšanai. Šīs zāles var traucēt Ogsiveo uzsūkšanos un vājināt tā pareizu iedarbību, un Jums Ogsiveo terapijas laikā šo zāļu lietošana nav atļauta.

Ogsiveo kopā ar uzturu un dzērienu

Ogsiveo lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tādēļ var palielināties blakusparādību iespējamība un/vai to smaguma pakāpe.

Grūtniecība

Nelietojiet Ogsiveo, ja esat grūtniece. Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārsts pirms ārstēšanas ar Ogsiveo uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav iestājusies grūtniecība. Jūsu ārstēšanas laikā grūtniecības testi tiks veikti arī tad, ja Jums vairs nebūs mēnešreizi vai ja būs neparasta menstruālā asiņošana. Ja ir aizdomas, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties informējiet par to ārstu vai medmāsu. Ja ir iestājusies grūtniecība, Jums jāpārtrauc Ogsiveo lietošana. Grūtniecības laikā lietots Ogsiveo var kaitēt vēl nepiedzimušajam bērnam.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, vai vīrietis ar partneri, kurai var iestāties grūtniecība, Jums Ogsiveo terapijas laikā un vienu nedēļu pēc tā pēdējās devas lietošanas jāizmanto vismaz viens ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis, piemēram, intrauterīna ierīce, vai divas savstarpēji papildinošas kontracepcijas formas, tostarp barjermetode, piemēram, prezervatīvs apvienojumā ar spermicīdu. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par kontracepcijas metodēm, kas var būt Jums piemērotas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Ogsiveo izdalās mātes pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Ogsiveo terapijas laikā un 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumu datiem, Ogsiveo var pasliktināt mātišu un tēviņu fertilitāti. Datu par šo zāļu ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav.

Sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vienu nedēļu pēc pēdējās Ogsiveo devas lietošanas, nedrīkst būt par olšūnu (oocītu) donorēm.

Ogsiveo terapijas laikā un vienu nedēļu pēc tā pēdējās devas lietošanas vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ogsiveo neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, tomēr, tā kā pacientiem, kuri lieto nirogacestatu, var rasties nogurums un reibonis, esiet piesardzīgi, ja Jums rodas šīs blakusparādības.

Ogsiveo satur laktozi

Ogsiveo satur laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Ogsiveo satur nātriju

Katra apvalkotā tablete satur mazāk par 23 mg nātrija (vārāmās/galda sāls galvenās sastāvdaļas). Tas nozīmē, ka Ogsiveo būtībā ir “nātriju nesaturošas” zāles.

Ogsiveo satur saulrieta dzeltenu FCF (E 110)

Ogsiveo satur saulrieta dzeltenu FCF (E 110), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

3. Kā lietot Ogsiveo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Cik daudz jālieto

Ieteicamā deva ir 150 mg divas reizes dienā, viena deva no rīta un viena deva vakarā.

Ogsiveo lietošana

- Norijiet tableti nesasmalcinātā veidā.

- Nelauziet, nesasmalciniet un nesakodiet tableti. Tableti var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.
- Ogsiveo lietošanas laikā neēdiet greipfrūtus un nedzeriet to sulu.
- Ja ārsts Jums ir licis lietot antacīdas zāles, lietojiet Ogsiveo divas stundas pirms vai pēc antacīdo līdzekļu lietošanas (skatīt 2. punktu “Citas zāles un Ogsiveo”).

Ja esat lietojis Ogsiveo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Jums ir iespējama caureja, slikta dūša, vemšana un deguna asiņošana.

Ja esat aizmirsis lietot Ogsiveo

Izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet divkārtu devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

- **Ja Jums ir smaga caureja vai caureja ir ilgāk nekā divas dienas un nereaģē uz ārstēšanu, nekavējoties pārtrauciet šo zāļu lietošanu un lūdziet medicīnisku palīdzību.** Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).
- **Ja Jums ir izsitumi, sīki sāpīgi sacietējumi cirkšņos, padusēs, uz sēžamvietas vai zem krūtīm vai pūtītes ap matu pamatnēm, pēc iespējas drīzāk informējiet par to savu ārstu vai medmāsu.** Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- čūlas vai sāpes mutes dobumā (stomatīts);
- sausa mute;
- sausa āda;
- nieze;
- matu izkrišana (alopēcija);
- matu folikulu iekaisums (folikulīts);
- zems fosfāta (hipofosfatēmija) un kālija līmenis (hipokaliēmija) asinīs (novērojams asinsanalīzēs);
- galvassāpes;
- reibonis;
- izmainīts proteīnu (proteinūrija) un cukura līmenis urīnā (glikozūrija);
- palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits (eozinofilija);
- patoloģiski aknu darbības laboratoriskie rādītāji (paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis);
- olnīcu darbības traucējumi, piemēram, tādi simptomi kā karstuma viļņi, svīšana naktīs, maksts sausums un menstruālā cikla pārmaiņas, tostarp neregulāras mēnešreizes vai to izpalikšana (toksiska ietekme uz olnīcām);
- klepus;
- augšējo elpceļu (deguna un rīkles) infekcijas;
- apgrūtināta elpošana (dispnoja);
- deguna asiņošana (epistakse);

- nogurums (nespēks);
- gripai līdzīgi simptomi (gripai līdzīga slimība).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpīgs ādas stāvoklis, kas izraisa veidojumus un abscesus vietās, kur atrodas sviedru dziedzeri, piemēram, cirkšņos un padusēs (hidradenīts);
- ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma, plakanšūnu karcinoma). Iespējamie simptomi ir neliels balts vai miesas krāsas sacietējums, zvīņains sarkans plankums, vaļēja čūla vai kārpas, kas var viegli veidot kreveli vai asiņot;
- nieru darbības traucējumi (nieru kanāliņu darbības traucējumi);
- kaula lūzums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ogsiveo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabājiet šīs zāles temperatūrā līdz 25 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ogsiveo satur

Aktīvā viela ir nirogacestats (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg nirogacestata (*nirogacestatum*) (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg nirogacestata (*nirogacestatum*) (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg nirogacestata (*nirogacestatum*) (nirogacestata dihidrobromīda formā).

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze, laktozes monohidrāts, nātrijs cietes glikolāts un magnija stearāts.

Apvalks: polivinilspirta-makrogola kopolimērs, piepotēts (E 1209), talka (E553b), titāna dioksīds (E171), 1. tipa glicerīna monokaprīlkaprāts/mono-/diglicerīdi (E471), polivinilspirts - daļēji hidrolizēts (E1203), FD&C dzeltenais #6 / saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Skatīt 2. punktu "Ogsiveo satur laktozi, nātriju un saulrieta dzeltenu".

Ogsiveo ārējais izskats un iepakojuma saturs

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes

Ogsiveo 50 mg apvalkotās tabletes ir apaļas un oranžas, ar iespaidumu “50” vienā pusē un diametru 8 mm. Pudeles ir pieejamas ABPE pudelē ar bērniem neatveramu aizdari un hermētisku pārklājumu pa 120 vai 180 tabletēm.

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes / Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes

Ogsiveo 100 mg apvalkotās tabletes ir apaļas un gaiši oranžas ar iespaidumu “100” vienā pusē un diametru 10 mm.

Ogsiveo 150 mg apvalkotās tabletes ir ovālas un dzeltenīgi oranžas ar iespaidumu “150” vienā pusē. To lielums ir 8,5 x 17,5 mm.

Tabletes ir pieejamas kastītēs ar 56 apvalkotām tabletēm caurspīdīgos PVH/PVDH blisteros pa 14 tabletēm katrā blisterī.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.