

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ojemda 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg товорафениб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжеви, овални филмирани таблетки (16 mm дължина и 9 mm ширина) с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна и „D101“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ojemda е показан като монотерапия за лечение на пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с педиатричен нискостепенен глиом (low-grade glioma, LGG) с BRAF фузия или пренареждане, или с BRAF V600 мутация, който е прогресирал след една или повече предходни системни терапии (за подбор на пациенти въз основа на биомаркери вижте точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с товорафениб трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Подбор на пациенти

Преди да приемат товорафениб, пациентите трябва да имат потвърждение за BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация, оценени чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) със CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD със CE маркировка не е налично, потвърждението за BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация трябва да се извърши чрез алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза товорафениб въз основа на телесната повърхност (body surface area, BSA) е 380 mg/m² веднъж седмично. Максималната препоръчителна доза е 600 mg веднъж седмично (вж. Таблица 1).

Ojemda може да се прилага като таблетка с незабавно освобождаване (вж. Таблица 1) или като перорална суспензия (вижте КХП на товорафениб 25 mg/ml прах за перорална суспензия).

Не е установена препоръчителна доза при пациенти с BSA под 0,3 m².

Таблица 1: Препоръчителна доза въз основа на телесната повърхност

Телесна повърхност	Препоръчителна доза (веднъж седмично)
0,30-0,89 m ²	Вижте КХП на товографениб прах за перорална суспензия
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥1,40 m ²	600 mg

Продължителност на лечението

Лечението с товографениб трябва да продължи веднъж седмично до прогресия на заболяването, загуба на клинична полза или неприемлива токсичност.

Пропуснати дози или закъсняло приложение

При пропускане на доза до 3 дни или по-малко, пропуснатата доза трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро, а следващата доза трябва да се приеме в обичайния ден по график.

Ако една доза се пропусне за повече от 3 дни, тя не трябва да се прилага, а следващата доза трябва да се приеме в обичайния ден по график.

Между дозите трябва да има минимум 4 дни.

Повръщане

Ако се появи повръщане веднага след приема на доза, дозата трябва да се повтори.

Промени на дозата

Овлабяването на нежеланите реакции може да изисква намаляване на дозата, прекъсване или прекратяване на лечението.

Препоръчителното намаляване на дозата при нежелани реакции на товографениб таблетки е представено в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръчително намаляване на дозата при нежелани реакции

Телесна повърхност	Първо намаляване на дозата	Второ намаляване на дозата
0,30-1,12 m ²	Прилагайте пероралната суспензия веднъж седмично (вижте КХП на товографениб прах за перорална суспензия)	Прилагайте пероралната суспензия веднъж седмично (вижте КХП на товографениб прах за перорална суспензия)
1,13-1,39 m ²	400 mg веднъж седмично	Прилагайте пероралната суспензия веднъж седмично (вижте КХП на товографениб прах за перорална суспензия)
≥1,40 m ²	500 mg веднъж седмично	400 mg веднъж седмично

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции на товографениб са в Таблица 3.

Таблица 3: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Тежест на НЛР ^а	Промяна на дозата ^б
<i>Кръвоизлив и вътретуморен кръвоизлив</i>	
- Непоносима степен 2 - Степен 3	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Първа поява на каквато и да е НЛР степен 4	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Рецидив степен 4	Окончателно преустановяване.
<i>Кожна токсичност, включително фоточувствителност</i>	
- Непоносима степен 2 - Степен 3 или 4	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
<i>Събития, свързани с черния дроб</i>	
- AST или ALT степен 3 - Билирубин степен 3	Спрете приложението. Ако се подобри до степен ≤ 2 или до изходно ниво, възобновете както следва: - Ако лабораторните отклонения отзвучат в рамките на 8 дни, продължете със същата доза. - Ако лабораторните отклонения не отзвучат в рамките на 8 дни, продължете с по-ниска доза
Първа поява на каквато и да е НЛР степен 4	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с по-ниска доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Рецидив степен 4	Окончателно преустановяване.
<i>Други нежелани реакции</i>	
- Непоносима степен 2 - Степен 3	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Степен 4	Спрете приложението.

	- Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете преустановяване.
--	--

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 5.0.

^b Вижте Таблица 2 за препоръчителните намалявания на дозата.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко отклонение в чернодробните функционални показатели (дефинирано като билирубин $\leq$ горна граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза [AST] > ГГН или билирубин >1 x до 1,5 x ГГН и всякаква стойност на AST). Товорафениб не е проучван при пациенти с умерено отклонение в чернодробните функционални показатели (дефинирано като билирубин > 1,5 x до 3 x ГГН и всякаква стойност на AST) или тежко отклонение в чернодробните функционални показатели (дефинирано като билирубин > 3 x ГГН и всякаква стойност на AST) (вж. точка 5.2). Пациенти с умерено или тежко отклонение в чернодробните функционални показатели трябва да бъдат внимателно наблюдавани при лечение с товофафениб.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, изчислена по уравнението на Schwartz или уравнението на MDRD). Товорафениб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Клиничният опит с товофафениб при педиатрични пациенти е ограничен, особено във възрастовата група от 6 месеца до 2 години. Безопасността и ефикасността на товофафениб при деца на възраст под 6 месеца не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ojemda е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се дъвчат, режат или разтрошават. Ojemda може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Ojemda трябва да се приема в редовно планирано време веднъж седмично.

Ojemda трябва да се прилага при педиатрични пациенти под наблюдение от възрастен.

Филмираните таблетки и прахът за перорална суспензия могат да се използват взаимозаменяемо (вижте КХП на товофафениб прах за перорална суспензия). При пациенти, които не са в състояние да преглъщат или имат BSA под $0,9 \text{ m}^2$, трябва да се осигури перорална суспензия (вижте КХП на товофафениб прах за перорална суспензия).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вътретуморен кръвоизлив

Вътретуморен кръвоизлив (включващ термините туморен кръвоизлив и интракраниален туморен кръвоизлив) се съобщава много често при пациенти, лекувани с товографениб (вж. точка 4.8). Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат уведомени за риска от вътретуморен кръвоизлив по време на лечението с товографениб. Рискът от туморен кръвоизлив може да се увеличи при съпътстващо приложение на антикоагуланти и антитромбоцитна терапия. Проследяването за признаци и симптоми на кръвоизлив и оценката според клиничните показания трябва да се извършват рутинно. Появата на хеморагични събития трябва да се овладее чрез прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Други хеморагични събития

Хеморагични събития се съобщават много често при пациенти, приемащи товографениб. Ако се появи кръвоизлив, пациентите трябва да се лекуват според клиничните показания (вж. точка 4.8). Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат уведомени за риска от кръвоизлив по време на лечението с товографениб. Рискът от кръвоизлив може да се увеличи при едновременно употреба на антикоагуланти и антитромбоцитна терапия. Проследяването за признаци и симптоми на кръвоизлив и оценката според клиничните показания трябва да се извършват рутинно. Появата на хеморагични събития трябва да се овладее чрез прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Ефект върху растежа

При пациенти, лекувани с товографениб, много често се съобщава за забавяне на растежа (вж. точка 4.8). Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат уведомени за риска от ефект върху растежа по време на лечението с товографениб. Проследяването на растежа и развитието трябва да се извършва преди започване, рутинно по време на лечението с товографениб и след преустановяването му.

Събития, свързани с черния дроб

Събития, свързани с черния дроб, по-специално повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) и билирубина, се съобщават много често при пациенти, лекувани с товографениб (вж. точка 4.8).

Проследяването на чернодробните функционални показатели, включващи нивата на AST, ALT и билирубин трябва да се извършва преди започване на лечението, 1 месец след започването му и рутинно по време на лечението с товографениб. Лечението трябва да се спре и поднови със същата или намалена доза при подобрене или окончателно да се преустанови въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Кожна токсичност, включително фоточувствителност

При пациенти, лекувани с товографениб, много често се съобщава за обрив, включително събития на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нови или влошаващи се кожни реакции. Дерматологичната консултация и започването на поддържащи грижи трябва да се считат за клинично показани. Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат информирани за риска от обрив и фоточувствителност по време на лечението с товографениб. Препоръчва се използването на предпазни мерки срещу излагане на ултравиолетови лъчи, като например използване на слънцезащитни средства (SPF ≥ 50), слънчеви очила и/или защитно облекло, по време на лечение с товографениб. Лечението трябва да се спре, да се възобнови с намалена доза или окончателно да се преустанови въз основа на тежестта на нежеланата реакция (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Преди започване на лечение при жени с детероден потенциал трябва да се даде подходящ съвет за ефективни методи за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна нехормонална контрацепция като бариерен метод по време на лечението и в продължение на 28 дни след последната доза товографениб (вж. точка 4.5 и точка 4.6).

Пациентите от мъжки пол с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват презервативи и ефективна контрацепция по време на лечението с товографениб и в продължение на 2 седмици след последната доза (вж. точка 4.6).

Тумори, свързани с неврофиброматоза тип 1 (NF1)

Въз основа на неклинични данни от модели на NF1 без BRAF промени товографениб може да стимулира туморния растеж при пациенти с тумори, свързани с NF1 (вж. точка 5.3). Данните за промяна в BRAF преди започване на лечение с товографениб трябва да бъдат потвърдени.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 mg филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху товографениб

Товографениб е субстрат на метаболизиращия ензим CYP2C8.

Силни или умерени инхибитори на CYP2C8

Въз основа на механизтично разбиране за неговото елиминиране се очаква силните или умерени инхибитори на CYP2C8 да увеличат експозицията на товографениб, което може да увеличи риска от нежелани реакции с товографениб (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на товографениб със силен или умерен инхибитор на CYP2C8 (напр. гемфиброзил) трябва да се избягва.

Силни или умерени индуктори на CYP2C8

Въз основа на механизтично разбиране за неговото елиминиране се очаква силните или умерени индуктори на CYP2C8 да намалят експозицията на товографениб, което може да намали ефикасността му (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на товографениб със силен или умерен индуктор на CYP2C8 (напр. карбамазепин) трябва да се избягва.

Ефекти на товографениб върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Товографениб е индуктор на CYP3A. Очаква се, че съпътстващото приложение на товографениб ще намали експозицията на някои субстрати на CYP3A, което може да намали ефективността на тези субстрати (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на товографениб с определени субстрати на CYP3A (напр. такролимус), когато минимални промени в концентрацията могат да доведат до сериозен терапевтичен неуспех, трябва да се избягва. Ако съпътстващото приложение не може да се избегне, наблюдавайте пациентите за загуба на ефикасност, освен ако не се препоръчва друго в КХП на субстратите на CYP3A.

Съпътстващото приложение на товографениб с хормонални контрацептиви (субстрати на CYP3A) може да направи хормоналните контрацептиви неефективни (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2). Съпътстващото приложение на хормонални контрацептиви с товографениб трябва да се избягва. Ако съпътстващото приложение не може да се избегне, трябва да се използва допълнителен ефективен нехормонален контрацептивен метод по време на едновременното приложение и в продължение на 28 дни след преустановяване на товографениб.

Субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

In vitro данните показват, че товафениб може да има потенциал да индуцира CYP1A2 и CYP2B6 и да инхибира CYP2C8, CYP2C9. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Когато товафениб се прилага едновременно с лекарствени продукти, метаболизирани от тези ензими, се препоръчва подходящо наблюдение.

Субстрати на транспортерите

In vitro данните показват, че товафениб може да има потенциал да инхибира BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и MATE1, клиничната значимост на тези находки е неизвестно. Когато товафениб се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, се препоръчва подходящо наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Жените с детероден потенциал трябва да си направят тест за бременност преди започване на лечение с товафениб.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 28 дни след преустановяване приема на товафениб. Товафениб може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви и трябва да се използва ефективна нехормонална контрацепция като например бариерен метод (вж. точка 4.5). Пациентите от мъжки пол с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват презервативи и ефективна контрацепция по време на лечението с товафениб и в продължение на 2 седмици след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на товафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Товафениб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля възможния риск за фетуса. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса. Ако пациентка забременее, докато приема товафениб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали товафениб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето, поради което кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с товафениб и в продължение на 2 седмици след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на товафениб върху фертилитета при хора. Въз основа на находките при животни товафениб може да повлияе на фертилитета при мъже и жени с репродуктивен потенциал и този ефект може да не е обратим (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Товафениб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Клиничното състояние на пациента и профилът на нежеланите реакции на товафениб трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, двигателни или когнитивни умения. Пациентите трябва да се информират за потенциала на товафениб да причинява умора, която може да повлияе на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на товорафениб се основава на сборни данни от едно клинично проучване (FIREFLY-1, Рамо 1 и 2) при 137 пациенти на възраст 6 и повече месеца с рецидивиращ или рефрактерен педиатричен LGG с BRAF промяна. Медианата на продължителността на лечението е 22,5 месеца (диапазон от 0,7 до 32,1 месеца).

Характеристиките на популацията за безопасност се състоят от пациенти с медиана на възрастта 9 години (диапазон от 1 до 24 години) 3 (2%) пациенти са на възраст от 6 месеца до < 2 години, 93 (68%) пациенти са на възраст от 2 години до <12 години и 41 (30%) пациенти са на възраст >12 години.

Най-честите нежелани лекарствени реакции по отделни предпочитани термини по MedDRA са промени в цвета на косата (77,4%), повишена креатинфосфокиназа в кръвта (62,0%), умора (60,6%), анемия (60,6%), повръщане (56,2%), хипофосфатемия (52,6%), главоболие (52,6%), макулопапулозен обрив (50,4%), пирексия (46,7%), забавяне на растежа (43,1%), суха кожа (40,9%), повишена аспартат аминотрансфераза (38,0%), повишена лактат дехидрогеназа в кръвта (38,0%), гадене (37,2%), запек (36,5%), инфекция на горните дихателни пътища (35,8%), акнеiformен дерматит (34,3%), епистаксис (32,1%), намален апетит (29,9%) и паронихия (29,9%).

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции са забавяне на растежа (6,6%), повръщане (6,6%) и туморен кръвоизлив (5,1%).

Най-често съобщаваната нежелана реакция, водеща до намаляване на дозата на товорафениб при >5% от пациентите, е макулопапулозен обрив (5,1%). Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението на товорафениб при >5% от пациентите, са пирексия (13,9%), макулопапулозен обрив (10,2%), повръщане (10,2%), умора (5,8%), гадене (5,1%), главоболие (5,1%) и повишена аланин аминотрансфераза (5,1%).

Нежеланите реакции, довели до окончателно преустановяване на приема на товорафениб при повече от един пациент, са забавяне на растежа (2,9%) и туморен кръвоизлив (2,9%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти, лекувани с товорафениб като монотерапия във FIREFLY-1 (n=137), са изброени в Таблица 4. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове по MedDRA и следната конвенция за честота: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с педиатричен LGG във FIREFLY-1 (n=137)

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища, паронихия, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия ^a
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит, хипокалиемия, хипоалбуминемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Нарушения на очите	
Чести	Блефарит, сухо око

Съдови нарушения	
Много чести	Кръвоизлив ^б , вътретуморен кръвоизлив ^в , зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Повръщане, гадене, запек, болка в корема ^г , стоматит ^д , диария ^е
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив ^ж , промени в цвета на косата, суха кожа ^з , акнеiformен дерматит ^и , сърбеж, промяна в цвета на кожата ^й , алопеция реакция на фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Забавяне на растежа ^к , болка в крайник, миалгия, артралгия
Общи нарушения	
Много чести	Умора, пирексия, оток ^л
Изследвания	
Много чести	Намален фосфор в кръвта ^м , повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, намалено тегло, повишена аланин аминотрансфераза, понижен брой лимфоцити, повишен билирубин в кръвта, понижен брой бели кръвни клетки
Чести	Еозинофилия
^а Включва термина понижен хемоглобин ^б Включва термините епистаксис, контузия, кръвене от венците, хематом, петехии, стомашно-чревен кръвоизлив, хематемеза, хематохезия, кръвоизлив в долния отдел на стомашно-чревния тракт, пурпура, субдурален кръвоизлив, вагинален кръвоизлив. ^в Включва термините туморен кръвоизлив и вътречерепен туморен кръвоизлив ^г Включва термина болка в горната част на корема ^д Включва термините афтозна язва, разязвяване на устата, хейлит, ангуларен хейлит, разязвяване на устните. ^е Включва термина ентероколит ^ж Включва термините макулопапулозен обрив, екзема, еритематозен обрив, папулозен обрив, пустулозен обрив, дерматит, лекарствен обрив, екسفолация на кожата, булозен дерматит, фоликуларен обрив, макулозен обрив, сърбящ обрив, еритема мултиформе, везикулозен обрив ^з Включва термините напукани устни, сухи устни, ксеродерма ^и Включва термина акне ^й Включва термините депигментация на кожата, хиперпигментация на кожата, хипопигментация на кожата, меланоцитен невус ^к Включва термина недостатъчен растеж ^л Включва термините оток на лицето, подуване на лицето, периорбитален оток, подуване на очите, периферен оток, периферно подуване, оток на устните, оток на вулвата ^м Включва термина хипофосфатемия	

Описание на избрани нежелани реакции

Вътретуморен кръвоизлив (ВТК)

Във FIREFLY-1 се наблюдава вътретуморен кръвоизлив (включва термините туморен кръвоизлив и вътречерепен туморен кръвоизлив) при 13,9% от пациентите, при 3,6% от пациентите се съобщава за събития Степен ≥ 3 , при 0,7% от пациентите се съобщава за събитие Степен 5. Лечението с товографениб е окончателно прекратено поради събития на ВТК при 2,9% от пациентите. Средното време до появата от началото на лечението с товографениб е 239,2 дни (медиана: 206 дни; диапазон: 23-671 дни) и средната продължителност на първоначалната поява на ВТК е 30,8 дни (медиана: 19,5 дни; диапазон: 1 ден до 88 дни).

Други хеморагични събития

Във FIREFLY-1 други хеморагични събития са наблюдавани при 40,1% от педиатричните пациенти, като събития степен ≥ 3 са настъпили при 2,2%. Най-честото хеморагично събитие

(епистаксис) се съобщава при 32,1% от пациентите, като повечето са степен 1. Един пациент е имал епистаксис степен 3. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 124,5 дни (медиана: 77 дни; диапазон 4-671 дни) и средната продължителност на първоначалната поява на кръвоизлива е 78,1 дни (медиана: 9 дни; диапазон: 1 ден – 428 дни).

Забавяне на растежа

При пациентите, лекувани с тоборафениб за период до 24 месеца, се наблюдава намаление от изходното ниво на Z-скорове за ръст в сравнение с нормативните данни, съответстващи на възрастта и пола, въпреки че може да се очаква децата с педиатричен LGG да имат променени темпове на растеж в сравнение с децата без рак. Във FIREFLY-1 се съобщава за забавяне на растежа при 44,5% от пациентите на възраст 18 години или по-малки. Забавянето на растежа води до прекъсване на приложението при 5,1% от пациентите и намаляване на дозата при 2,2% от пациентите. Сред пациентите с наблюдавано забавяне на растежа, при които са правени рентгенографии на дланите за оценка на костната възраст, няма данни за преждевременно затваряне на епифизните растежни плочки или напредване на костната възраст. Забавянето на растежа води до трайно преустановяване при 2,9% от пациентите. При пациентите, проследявани след прекъсване на лечението с тоборафениб, се наблюдава възстановяване на темпа на растеж и повишаване на Z-скорове.

Събития, свързани с черния дроб

Във FIREFLY-1 се съобщава за повишена ALT при 24,8% от пациентите, приемащи тоборафениб. Повишена AST се наблюдава при 38% от пациентите, приемащи тоборафениб. Повишения на ALT и AST от степен ≥ 3 се наблюдават съответно при 5,8% и 2,9% от пациентите. Освен това повишен билирубин се съобщава при 14,6% от пациентите. Средното време до появата на повишена ALT е 215,3 дни (диапазон 1-672 дни), на повишена AST е 123,4 дни (диапазон: 12-813 дни), а на повишен билирубин е 79,6 дни (диапазон: 13-645 дни). Повишени стойности на ALT, водещи до прекъсване на лечението, са възникнали при 5,1% от пациентите и намаляване на дозата при 1,5% от пациентите, а повишени стойности на AST, водещи до прекъсване на лечението, са възникнали при 2,9% от пациентите и намаляване на дозата при 0,7% от пациентите. Повишени стойности на билирубин, водещи до прекъсване на лечението, се наблюдават при 0,7% от пациентите, като не се налага намаляване на дозата при никой от пациентите.

Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Във FIREFLY-1 при 62% от пациентите се съобщава за събития на повишена креатинфосфокиназа (CPK) в кръвта. При 12,4% от пациентите се съобщава за събития Степен ≥ 3 . Всички събития са несериозни. При повечето (61,2%) пациенти, при които се съобщава за повишение на CPK, то се наблюдава в рамките на първите 4 седмици от започване на приема на тоборафениб. Някои пациенти имат множество епизоди. Повишената CPK води до прекъсване на лечението при 3,6% от пациентите. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 98,5 дни (медиана: 29 дни; диапазон: 4 дни до 701 дни). Средната продължителност на първоначалната поява на събитието е 238,4 дни (медиана: 122 дни; диапазон: 8 дни – 926 дни).

Анемия

Във FIREFLY-1 анемия се съобщава при 61,3% от пациентите. При 13,1% от пациентите се съобщава за събития на анемия Степен ≥ 3 . При повечето от тези пациенти (54,8%) се съобщава за събитие на анемия в рамките на 60 дни от началото на лечението с тоборафениб. Един пациент е получил сериозно събитие. Няма пациенти, преустановили лечението поради анемия. При 2,2% от пациентите се съобщава за анемия, която налага прекъсване на лечението или промяна на дозата. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 107,4 дни (медиана: 57 дни; диапазон 8 дни -737 дни). Средната продължителност на първоначалната поява на анемия е 207,1 дни (медиана 89,5 дни; диапазон 1 ден - 826 дни).

Кожна токсичност, включително фоточувствителност

Във FIREFLY-1 обрив се появява при 83,2% от пациентите. Повечето събития са леки, като събития степен ≥ 3 се съобщават при 12,4% от пациентите. Обривът води до прекъсване на лечението при 16,1% от пациентите и намаляване на дозата при 8,8% от пациентите, а 1 (0,7%) пациент е преустановил лечението поради сърбящ обрив. Средното време до появата на обрива от началото на лечението с товографениб е 87,6 дни (медиана: 14,5 дни; диапазон: 1 ден – 617 дни), а средната продължителност на първоначалната поява на обрив е 103 дни (медиана: 43 дни; диапазон: 1 ден - 777 дни). Фоточувствителност настъпва при 14,6% от пациентите, включително едно събитие степен 3 при един пациент (0,7%), като води до прекъсване на лечението при един пациент (0,7%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране на товографениб. Ако настъпи предозиране, приложението на товографениб трябва да се отложи и пациентът трябва да се лекува поддържащо с подходящо наблюдение според нуждите. Тъй като товографениб се свързва във висока степен с плазмените протеини, хемодиализата вероятно няма да бъде ефективна при лечение на предозиране на товографениб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластично средство, протеинкиназен инхибитор, инхибитор на B-Raf серин-треонин киназа (RAF), АТС код: L01EC04

Механизъм на действие

Товографениб е селективна малка молекула, проникваща в централната нервна система (ЦНС), инхибитор на RAF киназа тип II на мутантни BRAF V600E, див тип BRAF и див тип CRAF кинази, включително на RAF мономер и димери и BRAF фузия, като потиска активирането на пътя на митоген-активираната протеинкиназа (MAPK) (вж. точка 5.3).

Фармакодинамични ефекти

Електрофизиология на сърцето

При препоръчителната доза товографениб 380 mg/m² перорално веднъж седмично (да не надвишава 600 mg) не се наблюдава средно удължаване на QT интервала с >20 милисекунди.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на товографениб е оценена при пациенти на възраст 6 и повече месеца в многоцентрово, открито клинично проучване с едно рамо (FIREFLY-1 [Рамо 1]). Подходящите за включване пациенти (n=76) на възраст от 6 месеца до 25 години е трябвало да имат рецидивиращ или рефрактерен педиатричен нискостепенен глиом (LGG) с активираща BRAF промяна въз основа на местно лабораторно изследване. Необходимо е било също пациентите да имат поне една измерима лезия според критериите на RANO 2010. Всички пациенти са получили поне една линия на предходна системна терапия и имат документиранни данни за

рентгенографска прогресия. Пациенти с тумори, носещи допълнителна(и) активираща(и) молекулярна(и) промяна/промени (напр. IDH1/2 мутации, FGFR мутации) или пациенти с известна или предполагаема диагноза неврофиброматоза тип 1 (NF1), са изключени. Пациентите получават товорафениб приблизително 420 mg/m² перорално веднъж седмично (диапазон: 290 до 476 mg/m², 0,76-1,25 пъти препоръчителната доза) според телесната повърхност с максимална доза 600 mg до прогресия на заболяването, загуба на клинична полза или неприемлива токсичност.

Оценки на тумора се извършват на всеки 12 седмици.

Основните крайни точки за ефикасност са първичната крайна точка – обща честота на отговор (ORR) на пациентите, оценена чрез независим преглед въз основа на критериите на Оценка на отговора в невроонкологията при високостепенен глиом (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma, RANO-HGG), и Оценка на отговора в педиатричната невроонкология за нискостепенен глиом (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma, RAPNO-LGG). Допълнителни измерители на резултатите за ефикасност са продължителността на отговора, времето до отговор, ORR и преживяемостта без прогресия (PFS) съгласно независим преглед въз основа на критериите на RANO-LGG (2011).

Медианата на възрастта е 8,5 години (диапазон: 2 до 21 години), 14 пациенти са на възраст под 6 години, 42 са между 6 и 12 години, 15 – между 12 и 16 години и 6 пациенти са на възраст над 16 години и под 25 години, 53% са от мъжки пол, 61% са от бялата раса, а 93% имат функционален статус по Karnofsky/Lansky от 80 до 100. Пациентите са получавали предходни схеми на системно лечение с медиана 3 (диапазон: 1 до 9), включително 22%, 26%, 21% и 30%, които са получавали съответно 1, 2, 3 и >3 предходни схеми на системно лечение. Най-честите предходни системни терапии са химиотерапевтични схеми (карбоплатин и винкристин). 46 пациенти (60%) са получили предходно лечение с инхибитор на пътя на MAP киназата. Най-честите туморни локализации са оптичният път (51%), дълбоките срединни структури (12%), мозъчният ствол (8%), малкият мозък (7%) и мозъчно полукълбо (5%). 63 пациенти (83%) са имали BRAF фузия или пренареждане, а 13 пациенти (17%) са имали V600 мутация.

Медианата на продължителността на лечение е 23,7 месеца (диапазон: 0,7 до 32,1 месеца).

По протокол пациентите по избор могат също да влязат в почивка от лекарството след завършване на 26 цикъла на терапия/24 месеца лечение и по преценка на изследователя: 43% (33/76) от пациентите са били в почивка от лекарството, 14% (11/76) са останали на лечение. Трима (9,1%) от пациентите, които са влезли в почивка от лекарството, са лекувани повторно с товорафениб след клинични или рентгенографски данни за прогресия на заболяването.

Според критериите на RANO-HGG при независим преглед при 69-имата оценявани пациенти ORR е била 71,0% (58,8, 81,3; 95% CI), като 23,2% от пациентите са постигнали пълен отговор, 47,8% - частичен отговор и 21,7% - стабилно заболяване. Медианата на продължителността на отговора е била 19,7 месеца (95% CI: 13,7, NE [не може да се оцени]).

Резултатите за ефикасност въз основа на RAPNO LGG са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност въз основа на независим преглед във FIREFLY-1 (Рамо-1)

Показател за ефикасност	RAPNO-LGG N=76*
Обща честота на отговор	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Най-добър общ отговор	
Пълен отговор (CR), n (%)	0 (0)

Частичен отговор (PR), n (%)	29 (38,2%)
Незначителен отговор (MR), n (%)	11 (14,5%)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	22 (28,9%)
Прогресиращо заболяване (PD), n (%)	13 (17,1%)
Продължителност на отговора (DoR)	N=40
Медиана (95% CI) ^б , месеци	18,0 (12,0; 22,8)
Честота на DoR на ≥ 12 месеца (95% CI) ^б	65,0% (48,2%; 77,6%)
Честота на DoR на ≥ 24 месеца (95% CI) ^б	25,6% (11,4%; 42,6%)

Съкращения: RAPNO -LGG = Оценка на отговора в педиатричната невроонкология за нискостепенен глиом (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma);

CI = доверителен интервал.

*Най-малко една измерима лезия по съответните критерии за образни данни на изходно ниво въз основа на критериите RAPNO - LGG.

^аВъз основа на точния доверителен интервал на Clopper-Pearson.

^бВъз основа на изчисленията по Kaplan-Meier.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага до юли 2030 г. задължението за предоставяне на резултатите от проучването FIREFLY-2 с Ojemda в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на педиатричен нискостепенен глиом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на товографениб са представени като средни стойности (CV%), освен ако не е посочено друго. Въз основа на популационно ФК моделиране максималната концентрация (C_{max}) на товографениб в стационарно състояние е 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23%), а площта под кривата концентрация-време (AUC) е 508 $\mu\text{g.h/ml}$ (31%). Времето за достигане на стационарно състояние на товографениб е 12 дни (33%). Експозицията на товографениб се увеличава пропорционално на дозата. Не се наблюдава клинично значимо кумулиране на товографениб.

Абсорбция

Въз основа на клинично проучване при здрави доброволци медианата (минимално, максимално) на времето за достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е 3 часа (1,5, 4 часа) след еднократна доза таблетки или перорална суспензия.

Ефект на храната

Въз основа на клинично проучване при здрави доброволци не са наблюдавани клинично значими разлики в C_{max} и AUC на товографениб след приложение на таблетки с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 859 общи калории, 54% мазнини) в сравнение с условия на гладно, но T_{max} се забавя до 6,5 часа.

Разпределение

Въз основа на популационно ФК моделиране привидният обем на разпределение на товографениб е 60 l/m^2 (23%). Товографениб се свързва с човешките плазмени протеини 97,5% *in vitro*. Товографениб се свързва във висока степен с албумина ($\approx 95\%$) и в умерена степен с алфа-1 киселия гликопротеин (AAG) ($\approx 42\%$).

Биотрансформация

Товографениб се метаболизира *in vitro* основно чрез алдехид оксидазата и CYP2C8. CYP3A, CYP2C9 и CYP2C19 метаболизират товографениб в незначителна степен.

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Проучвания *in vitro*

CYP450 ензими: В клинично значими концентрации товографениб потенциално инхибира CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A, но не инхибира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2D6. В клинично значими концентрации товографениб потенциално индуцира CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP2C19.

Транспортерни системи: Товографениб не е субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), Р-гликопротеина (P-gp), OATP1B1 и OATP1B3. Товографениб не е оценяван като субстрат на OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K и OCT2. Товографениб потенциално инхибира BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и MATE1 в клинично значими концентрации.

Елиминиране

Въз основа на популационно ФК моделиране терминалният полуживот на товографениб е приблизително 56 часа (33%), а привидният клирънс е $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31%). Въз основа на клинично проучване при здрави доброволци след еднократна перорална доза изотопно маркиран товографениб 66,1% от общата изотопно маркирана доза се открива във фекалиите (8,6% в непроменена форма), а 28,7% от дозата се открива в урината (0,2% в непроменена форма).

Специални популации

Педиатрична популация

Според популационно ФК моделиране не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на товографениб въз основа на възрастта (диапазон: 1 до 94 години). C_{max} и AUC при педиатрични пациенти на възраст от 11 месеца до 17 години са в диапазона на стойностите, наблюдавани при възрастни, получаващи същата доза на телесна повърхност.

Пациенти с бъбречно увреждане

Въз основа на популационно ФК моделиране не са наблюдавани клинично значими разлики на товографениб при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, изчислено по уравнението на Schwartz или уравнението на MDRD). Товографениб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на популационно ФК моделиране на ФК данни, получени от клинични проучвания, не са наблюдавани клинично значими разлики на товографениб при пациенти с леко абнормни чернодробни функционални показатели (дефинирани като билирубин $\leq$ горна граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ГГН или билирубин > 1 до $1,5$ пъти ГГН и всякаква стойност на AST). Товографениб не е проучван при пациенти с умерено абнормни чернодробни функционални показатели (дефинирани като билирубин $> 1,5$ x до 3 x ГГН и

всякаква стойност на AST) или тежко абнормни чернодробни функционални показатели (дефинирани като билирубин >3 x ГГН и всякаква стойност на AST) (вж. точка 4.2).

Раса

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на товографениб въз основа на расата (бели, чернокожи, азиатци).

Пол

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на товографениб въз основа на пола.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Експозицията на товографениб е свързана с намаляване на Z-скорове за ръст за възрастта при педиатрични пациенти. По време на лечението с товографениб рискът от намаляване на ръста за възрастта се запазва. По-високата експозиция на товографениб е свързана с повишен риск от нежелани реакции като кожен обрив и повишени чернодробни ензими (AST и ALT) (вж. точка 4.8). Връзката експозиция-отговор за общата честота на отговор въз основа на RAPNO-LGG не е клинично значима в дозовия диапазон от 290 до 476 mg/m² (0,76-1,25 пъти препоръчителната доза).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При клинично значими концентрации товографениб *in vitro* повишава фосфорилирането на извънклетъчната сигнално регулирана киназа (extracellular signal-regulated kinase, ERK) в клетките при неврофиброматоза тип 1 със загуба на функция (neurofibromatosis Type 1-loss of function, NF1-LOF), което предполага по-скоро активиране, отколкото инхибиране на пътя на MAP киназата. В NF1 генетично модифициран миши модел на плексиформен неврофибром без BRAF промяна товографениб няма антитуморна активност (вж. точка 4.4), като увеличение на обема на тумора е отбелязано при 2/12 мишки (приблизително 17%), въпреки че то не е статистически значимо.

В hERG-трансфектирани HEK293 клетки hERG каналът е инхибиран, което показва потенциал за удължаване на QT интервала. Половината от максималната инхибираща концентрация е 8,9 µM, което е 32 пъти по-високо от клиничната плазмена концентрация на несвързано вещество при възрастни.

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клиничните проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

Товографениб не е канцерогенен в 26-седмично (или 6-месечно) проучване при трансгенни мишки при експозиции приблизително 0,6 пъти експозицията при хора (AUC) при препоръчителната доза за хора. Въз основа на *in vitro* и *in vivo* проучвания товографениб не се счита за генотоксичен при клинично значими експозиции.

В предварително проучване за ембриофеталното развитие при плъхове се наблюдава пълна загуба на поколенията поради ранни резорбции при всички женски при нива на експозиция по-ниски от препоръчителната доза при хора. Това води до липса на фетуси за по-нататъшно изследване и обяснява липсата на по-нататъшни проучвания за развитието (основни проучвания за ембриофеталното развитие и проучване на пренаталното и постнаталното развитие).

В проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове товографениб намалява броя на бременностите, жълтите тела и живите ембриони и увеличава постимплантационните загуби при дози, които са приблизително 0,8 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза въз основа на AUC.

При токсикологични проучвания с многократно прилагане при плъхове с продължителност до 3 месеца находките, свързани с товографениб при женски плъхове, включват обратимо

увеличение на дебелината на вагиналната лигавица, увеличен размер и/или брой на сопрога haemorrhagicum и кръвоизлив и необратими кистозни фоликули, намалени жълти тела и интерстициална клетъчна хиперплазия, наблюдавани в яйчниците при дози приблизително 0,4 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза въз основа на AUC. При мъжки плъхове товорафениб намалява теглото на епидидима и тестисите, което корелира с обратима тубулна дегенерация/атрофия на тестисите, и намалява епидидималната сперма при дози приблизително 0,3 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза въз основа на AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен
Коповидон
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Филмово покритие

Хипромелоза
Макрогол
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ojemda се доставя в блистери от PCTFE, ламиниран между поливинилхлорид (PVC) и алуминиево фолио, съдържащи 4, 5 или 6 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 16, 20 или 24 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2025/001
EU/1/26/2025/002
EU/1/26/2025/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ojemda 25 mg/ml прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една бутилка Ojemda съдържа 300 mg товорафениб (tovorafenib). След реконституиране една бутилка перорална суспензия съдържа 12 ml товорафениб при концентрация 25 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия
Бял до почти бял прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ojemda е показан като монотерапия за лечение на пациенти на възраст 6 месеца и по-големи с педиатричен нискостепенен глиом (low-grade glioma, LGG) с BRAF фузия или пренареждане, или с BRAF V600 мутация, който е прогресирал след една или повече предходни системни терапии (за подбор на пациенти въз основа на биомаркери вижте точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с товорафениб трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Подбор на пациенти

Преди да приемат товорафениб, пациентите трябва да имат потвърждение за BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация, оценени чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) със CE маркировка със съответното предназначение. Ако IVD със CE маркировка не е налично, потвърждението за BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация трябва да се извърши чрез алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза товорафениб въз основа на телесната повърхност (body surface area, BSA) е 380 mg/m² веднъж седмично. Максималната препоръчителна доза е 600 mg веднъж седмично (вж. Таблица 1).

Ojemda може да се прилага като перорална суспензия (вж. Таблица 1) или като таблетка с незабавно освобождаване (вж. КХП на товорафениб 100 mg филмирани таблетки). Не е установена препоръчителна доза при пациенти с BSA под 0,3 m².

Таблица 1: Препоръчителна доза въз основа на телесната повърхност:

Телесна повърхност	Обем на дозата*	Препоръчителна доза (веднъж седмично)
0,30-0,35 m ²	5 ml	125 mg
0,36-0,42 m ²	6 ml	150 mg
0,43-0,48 m ²	7 ml	175 mg
0,49-0,54 m ²	8 ml	200 mg
0,55-0,63 m ²	9 ml	225 mg
0,64-0,77 m ²	11 ml	275 mg
0,78-0,83 m ²	12 ml	300 mg
0,84-0,89 m ²	14 ml	350 mg
0,90-1,05 m ²	15 ml	375 mg
1,06-1,25 m ²	18 ml	450 mg
1,26-1,39 m ²	21 ml	525 mg
≥1,40 m ²	24 ml	600 mg

*Максималната доза на бутилка е 300 mg (12 ml).

Продължителност на лечението

Лечението с товографениб трябва да продължи веднъж седмично до прогресия на заболяването, загуба на клинична полза или неприемлива токсичност.

Пропуснати дози или закъсняло приложение

При пропускане на доза до 3 дни или по-малко, пропуснатата доза трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро, а следващата доза трябва да се приеме в обичайния ден по график.

Ако една доза се пропусне за повече от 3 дни, тя не трябва да се прилага, а следващата доза трябва да се приеме в обичайния ден по график.

Между дозите трябва да има минимум 4 дни.

Повръщане

Ако се появи повръщане веднага след приема на доза, дозата трябва да се повтори.

Промени на дозата

Овлабяването на нежеланите реакции може да изисква намаляване на дозата, прекъсване или прекратяване на лечението.

Препоръчителното намаляване на дозата при нежелани реакции на товографениб перорална суспензия е представено в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръчително намаляване на дозата при нежелани реакции

Телесна повърхност	Първо намаляване на дозата		Второ намаляване на дозата	
	Обем	Доза	Обем	Доза
0,30-0,35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36-0,42 m ²	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0,43-0,48 m ²	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0,49-0,54 m ²	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0,55-0,63 m ²	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0,64-0,77 m ²	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0,78-0,83 m ²	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0,84-0,89 m ²	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg
0,90-1,05 m ²	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1,06-1,25 m ²	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1,26-1,39 m ²	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥1,40 m ²	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

Препоръчителните промени на дозата при нежелани реакции на товографениб са в Таблица 3.

Таблица 3: Препоръчителни промени на дозата при нежелани реакции

Тежест на НЛР ^а	Промяна на дозата ^б
<i>Кръвоизлив и вътретуморен кръвоизлив</i>	
- Непоносима степен 2 - Степен 3	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Първа поява на каквато и да е НЛР степен 4	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Рецидив степен 4	Окончателно преустановяване.
<i>Кожна токсичност, включително фоточувствителност</i>	
- Непоносима степен 2 - Степен 3 или 4	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
<i>Събития, свързани с черния дроб</i>	
- AST или ALT степен 3 - Билирубин степен 3	Спрете приложението. Ако се подобри до степен ≤ 2 или до изходно ниво, възобновете както следва: - Ако лабораторните отклонения отзвучат в рамките на 8 дни, продължете със същата доза. - Ако лабораторните отклонения не отзвучат в рамките на 8 дни, продължете с по-ниска доза
Първа поява на каквато и да е НЛР степен 4	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с по-ниска доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Рецидив степен 4	Окончателно преустановяване.
<i>Други нежелани реакции</i>	
- Непоносима степен 2 - Степен 3	Спрете приложението. - Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете окончателно преустановяване.
Степен 4	Спрете приложението.

	- Ако се подобри до степен 0-1, продължете с намалена доза. - Ако не се подобри, обмислете преустановяване.
--	--

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (NCI CTCAE) версия 5.0.

^b Вижте Таблица 2 за препоръчителните намалявания на дозата.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко отклонение в чернодробните функционални показатели (дефинирано като билирубин $\leq$ горна граница на нормата [ГГН] и аспартат аминотрансфераза [AST] $>$ ГГН или билирубин > 1 х до $1,5$ х ГГН и всякаква стойност на AST). Товорафениб не е проучван при пациенти с умерено отклонение в чернодробните функционални показатели (дефинирано като билирубин $> 1,5$ х до 3 х ГГН и всякаква стойност на AST) или тежко отклонение в чернодробните функционални показатели (дефинирано като билирубин > 3 х ГГН и всякаква стойност на AST) (вж. точка 5.2).

Пациенти с умерено или тежко отклонение в чернодробните функционални показатели трябва да бъдат внимателно наблюдавани при лечение с товофениб.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m², изчислена по уравнението на Schwartz или уравнението на MDRD). Товорафениб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Клиничният опит с товофениб при педиатрични пациенти е ограничен, особено във възрастовата група от 6 месеца до 2 години. Безопасността и ефикасността на товофениб при деца на възраст под 6 месеца не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ojemda е за перорално приложение.

Ако пациентът не може да преглъща и има назогастрална сонда *in situ*, прахът за перорална суспензия може да се прилага през сондата (вж. точка 6.6)

Ojemda може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2) и трябва да се приема в редовно планирано време веднъж седмично.

Ojemda трябва да се прилага при педиатрични пациенти под наблюдение от възрастен. Ojemda прах за перорална суспензия трябва да се реконституира преди приложение (вж. точка 6.6). Преди първата употреба на пероралната суспензия обгрижващите лица (и пациентите, ако е подходящо) трябва да бъдат инструктирани за правилната подготовка, доза и приложение на Ojemda.

Подробни инструкции за приготвянето и прилагането на праха за перорална суспензия са дадени в точка 6.6 и в края на листовката.

Прахът за перорална суспензия и филмираните таблетки могат да се използват взаимозаменяемо (вж. КХП на товофениб 100 mg филмирани таблетки). При пациенти, които не са в състояние да преглъщат или имат BSA под $0,9$ m², трябва да се предостави перорална суспензия.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Вътретуморен кръвоизлив

Вътретуморен кръвоизлив (включващ термините туморен кръвоизлив и интракраниален туморен кръвоизлив) се съобщава много често при пациенти, лекувани с товографениб (вж. точка 4.8). Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат уведомени за риска от вътретуморен кръвоизлив по време на лечението с товографениб. Рискът от туморен кръвоизлив може да се увеличи при съпътстващо приложение на антикоагуланти и антитромбоцитна терапия. Проследяването за признаци и симптоми на кръвоизлив и оценката според клиничните показания трябва да се извършват рутинно. Появата на хеморагични събития трябва да се овладее чрез прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Други хеморагични събития

Хеморагични събития се съобщават много често при пациенти, приемащи товографениб. Ако се появи кръвоизлив, пациентите трябва да се лекуват според клиничните показания (вж. точка 4.8). Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат уведомени за риска от кръвоизлив по време на лечението с товографениб. Рискът от кръвоизлив може да се увеличи при едновременна употреба на антикоагуланти и антитромбоцитна терапия. Проследяването за признаци и симптоми на кръвоизлив и оценката според клиничните показания трябва да се извършват рутинно. Появата на хеморагични събития трябва да се овладее чрез прекъсване, намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Ефект върху растежа

При пациенти, лекувани с товографениб, много често се съобщава за забавяне на растежа (вж. точка 4.8). Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат уведомени за риска от ефект върху растежа по време на лечението с товографениб. Проследяването на растежа и развитието трябва да се извършва преди започване, рутинно по време на лечението с товографениб и след преустановяването му.

Събития, свързани с черния дроб

Събития, свързани с черния дроб, по-специално повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) и билирубина, се съобщават много често при пациенти, лекувани с товографениб (вж. точка 4.8).

Проследяването на чернодробните функционални показатели, включващи нивата на AST, ALT и билирубин трябва да се извършва преди започване на лечението, 1 месец след започването му и рутинно по време на лечението с товографениб. Лечението трябва да се спре и поднови със същата или намалена доза при подобрене или окончателно да се преустанови въз основа на тежестта (вж. точка 4.2).

Кожна токсичност, включително фоточувствителност

При пациенти, лекувани с товографениб, много често се съобщава за обрив, включително събития на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за нови или влошаващи се кожни реакции. Дерматологичната консултация и започването на поддържащи грижи трябва да се считат за клинично показани. Пациентите и обгрижващите ги лица трябва да бъдат информирани за риска от обрив и фоточувствителност по време на лечението с товографениб. Препоръчва се използването на предпазни мерки срещу излагане на ултравиолетови лъчи, като например използване на слънцезащитни средства ($SPF \geq 50$), слънчеви очила и/или защитно облекло, по време на лечение с товографениб. Лечението трябва да се спре, да се възобнови с намалена доза или окончателно да се преустанови въз основа на тежестта на нежеланата реакция (вж. точка 4.2 и точка 4.8).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Преди започване на лечение при жени с детероден потенциал трябва да се даде подходящ съвет за ефективни методи за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна нехормонална контрацепция като бариерен метод по време на лечението и в продължение на 28 дни след последната доза товографениб (вж. точка 4.5 и точка 4.6). Пациентите от мъжки пол с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват презервативи и ефективна контрацепция по време на лечението с товографениб и в продължение на 2 седмици след последната доза (вж. точка 4.6).

Тумори, свързани с неврофиброматоза тип 1 (NF1)

Въз основа на неклинични данни от модели на NF1 без BRAF промени товографениб може да стимулира туморния растеж при пациенти с тумори, свързани с NF1 (вж. точка 5.3). Данните за промяна в BRAF преди започване на лечение с товографениб трябва да бъдат потвърдени.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на бутилка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху товографениб

Товографениб е субстрат на метаболизиращия ензим CYP2C8.

Силни или умерени инхибитори на CYP2C8

Въз основа на механизтично разбиране за неговото елиминиране се очаква силните или умерени инхибитори на CYP2C8 да увеличат експозицията на товографениб, което може да увеличи риска от нежелани реакции с товографениб (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на товографениб със силен или умерен инхибитор на CYP2C8 (напр. гемфиброзил) трябва да се избягва.

Силни или умерени индуктори на CYP2C8

Въз основа на механизтично разбиране за неговото елиминиране се очаква силните или умерени индуктори на CYP2C8 да намалят експозицията на товографениб, което може да намали ефикасността му (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на товографениб със силен или умерен индуктор на CYP2C8 (напр. карбамазепин) трябва да се избягва.

Ефекти на товафениб върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Товафениб е индуктор на CYP3A. Очаква се, че съпътстващото приложение на товафениб ще намали експозицията на някои субстрати на CYP3A, което може да намали ефективността на тези субстрати (вж. точка 5.2). Съпътстващото приложение на товафениб с определени субстрати на CYP3A (напр. такролимус), когато минимални промени в концентрацията могат да доведат до сериозен терапевтичен неуспех, трябва да се избягва. Ако съпътстващото приложение не може да се избегне, наблюдавайте пациентите за загуба на ефикасност, освен ако не се препоръчва друго в КХП на субстратите на CYP3A.

Съпътстващото приложение на товафениб с хормонални контрацептиви (субстрати на CYP3A) може да направи хормоналните контрацептиви неефективни (вж. точки 4.4, 4.6 и 5.2). Съпътстващото приложение на хормонални контрацептиви с товафениб трябва да се избягва. Ако съпътстващото приложение не може да се избегне, трябва да се използва допълнителен ефективен нехормонален контрацептивен метод по време на едновременното приложение и в продължение на 28 дни след преустановяване на товафениб.

Субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

In vitro данните показват, че товафениб може да има потенциал да индуцира CYP1A2 и CYP2B6 и да инхибира CYP2C8, CYP2C9. Клиничната значимост на тези находки е неизвестна. Когато товафениб се прилага едновременно с лекарствени продукти, метаболизирани от тези ензими, се препоръчва подходящо наблюдение.

Субстрати на транспортерите

In vitro данните показват, че товафениб може да има потенциал да инхибира BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и MATE1, клиничната значимост на тези находки е неизвестно. Когато товафениб се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, се препоръчва подходящо наблюдение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени и мъже

Жените с детероден потенциал трябва да си направят тест за бременност преди започване на лечение с товафениб.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 28 дни след преустановяване приема на товафениб. Товафениб може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви и трябва да се използва ефективна нехормонална контрацепция като например бариерен метод (вж. точка 4.5). Пациентите от мъжки пол с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват презервативи и ефективна контрацепция по време на лечението с товафениб и в продължение на 2 седмици след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на товафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Товафениб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля възможния риск за фетуса. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса. Ако пациентка забременее, докато приема товафениб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали товарафениб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето, поради което кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с товарафениб и в продължение на 2 седмици след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на товарафениб върху фертилитета при хора. Въз основа на находките при животни товарафениб може да повлияе на фертилитета при мъже и жени с репродуктивен потенциал и този ефект може да не е обратим (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Товарафениб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Клиничното състояние на пациента и профилът на нежеланите реакции на товарафениб трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, двигателни или когнитивни умения. Пациентите трябва да се информират за потенциала на товарафениб да причинява умора, която може да повлияе на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на товарафениб се основава на сборни данни от едно клинично проучване (FIREFLY-1, Рамо 1 и 2) при 137 пациенти на възраст 6 и повече месеца с рецидивиращ или рефрактерен педиатричен LGG с BRAF промяна. Медианата на продължителността на лечението е 22,5 месеца (диапазон: 0,7 до 32,1 месеца).

Характеристиките на популацията за безопасност се състоят от пациенти с медиана на възрастта 9 години (диапазон: 1 до 24 години), 3 (2%) пациенти са на възраст от 6 месеца до < 2 години, 93 (68%) пациенти са на възраст от 2 години до < 12 години и 41 (30%) пациенти са на възраст >12 години.

Най-честите нежелани лекарствени реакции по отделни предпочитани термини по MedDRA са промени в цвета на косата (77,4%), повишена креатинфосфокиназа в кръвта (62,0%), умора (60,6%), анемия (60,6%), повръщане (56,2%), хипофосфатемия (52,6%), главоболие (52,6%) макулопапулозен обрив (50,4%), пирексия (46,7%), забавяне на растежа (43,1%), суха кожа (40,9%), повишена аспартат аминотрансфераза (38,0%), повишена лактат дехидрогеназа в кръвта (38,0%), гадене (37,2%), запек (36,5%), инфекция на горните дихателни пътища (35,8%), акнеиформен дерматит (34,3%), епистаксис (32,1%), намален апетит (29,9%) и паронихия (29,9%).

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции са забавяне на растежа (6,6%), повръщане (6,6%) и туморен кръвоизлив (5,1%).

Най-често съобщаваната нежелана реакция, водеща до намаляване на дозата на товарафениб при >5% от пациентите, е макулопапулозен обрив (5,1%). Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до прекъсване на приложението на товарафениб при >5% от пациентите, са пирексия (13,9%), макулопапулозен обрив (10,2%), повръщане (10,2%), умора (5,8%), гадене (5,1%), главоболие (5,1%) и повишена аланин аминотрансфераза (5,1%).

Нежеланите реакции, довели до окончателно преустановяване на приема на товарафениб при повече от един пациент, са забавяне на растежа (2,9%) и туморен кръвоизлив (2,9%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени при пациенти, лекувани с товофениб като монотерапия във FIREFLY-1 (n=137), са изброени в Таблица 4. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органни класове по MedDRA и следната конвенция за честота: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, съобщени при пациенти с педиатричен LGG във FIREFLY-1 (n=137)

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища, паронихия, вирусна инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия ^a
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит, хипокалиемия, хипоалбуминемия, хипонатриемия
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Нарушения на очите	
Чести	Блефарит, сухо око
Съдови нарушения	
Много чести	Кръвоизлив ^b , вътретуморен кръвоизлив ^b , зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Повръщане, гадене, запек, болка в корема ^г , стоматит ^д , диария ^е
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив ^ж , промени в цвета на косата, суха кожа ^з , акнеиформен дерматит ^и , сърбеж, промяна в цвета на кожата ^й , алоpecia, реакция на фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Забавяне на растежа ^к , болка в крайник, миалгия, артралгия
Общи нарушения	
Много чести	Умора, пирексия, оток ^л
Изследвания	
Много чести	Намален фосфор в кръвта ^м , повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена аспартат аминотрансфераза, намалено тегло, повишена аланин аминотрансфераза, понижен брой лимфоцити, повишен билирубин в кръвта, понижен брой бели кръвни клетки
Чести	Еозинофилия
^a Включва термина понижен хемоглобин ^b Включва термините епистаксис, контузия, кръвене от венците, хематом, петехии, стомашно-чревен кръвоизлив, хематемеза, хематохезия, кръвоизлив в долния отдел на стомашно-чревния тракт, пурпура, субдурален кръвоизлив, вагинален кръвоизлив. ^в Включва термините туморен кръвоизлив и вътречерепен туморен кръвоизлив ^г Включва термина болка в горната част на корема ^д Включва термините афтозна язва, разязвяване на устата, хейлит, ангуларен хейлит, разязвяване на устните. ^е Включва термина ентероколит ^ж Включва термините макулопапулозен обрив, екзема, еритематозен обрив, папулозен обрив,	

пустулозен обрив, дерматит, лекарствен обрив, ексфолиация на кожата, булозен дерматит, фоликуларен обрив, макулозен обрив, сърбящ обрив, еритема мултиформе, везикулозен обрив

³ Включва термините напукани устни, сухи устни, ксеродерма

^и Включва термина акне

ⁱⁱ Включва термините депигментация на кожата, хиперпигментация на кожата, хипопигментация на кожата, меланоцитен невус

^к Включва термина недостатъчен растеж

^л Включва термините оток на лицето, подуване на лицето, периорбитален оток, подуване на очите, периферен оток, периферно подуване, оток на устните, оток на вулвата

^м Включва термина хипофосфатемия

Описание на избрани нежелани реакции

Вътретуморен кръвоизлив (ВТК)

Във FIREFLY-1 се наблюдава вътретуморен кръвоизлив (включва термините туморен кръвоизлив и вътречерепен туморен кръвоизлив) при 13,9% от пациентите, при 3,6% от пациентите се съобщава за събития Степен ≥ 3 , при 0,7% от пациентите – събитие Степен 5. Лечението с тоборафениб е окончателно прекратено поради събития на ВТК при 3% от пациентите. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 239,2 дни (медиана: 206 дни; диапазон: 23-671 дни) и средната продължителност на първоначалната поява на ВТК е 30,8 дни (медиана: 19,5 дни; диапазон: 1 ден до 88 дни).

Други хеморагични събития

Във FIREFLY-1 други хеморагични събития са наблюдавани при 40,1% от педиатричните пациенти, като събития степен ≥ 3 са настъпили при 2,2%. Най-честото хеморагично събитие (епистаксис) се съобщава при 32,1% от пациентите, като повечето са степен 1. Един пациент е имал епистаксис степен 3. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 124,5 дни (медиана: 77 дни; диапазон: 4-671 дни) и средната продължителност на първоначалната поява на кръвоизлива е 78,1 дни (медиана: 9 дни; диапазон: 1 ден – 428 дни).

Забавяне на растежа

При пациентите, лекувани с тоборафениб за период до 24 месеца, се наблюдава намаление от изходното ниво на Z-скорове за ръст в сравнение с нормативните данни, съответстващи на възрастта и пола, въпреки че може да се очаква децата с педиатричен LGG да имат променени темпове на растеж в сравнение с децата без рак. Във FIREFLY-1 се съобщава за забавяне на растежа при 44,5% от пациентите на възраст 18 години или по-малки. Забавянето на растежа води до прекъсване на приложението при 5,1% от пациентите и намаляване на дозата при 2,2% от пациентите. Сред пациентите с наблюдавано забавяне на растежа, при които са правени рентгенографии на дланите за оценка на костната възраст, няма данни за преждевременно затваряне на епифизните растежни плочки или напредване на костната възраст. Забавянето на растежа води до трайно преустановяване при 2,9% от пациентите. При пациентите, проследявани след прекъсване на лечението с тоборафениб, се наблюдава възстановяване на темпа на растеж и повишаване на Z-скорове.

Събития, свързани с черния дроб

Във FIREFLY-1 се съобщава за повишена ALT при 24,8% от пациентите, приемащи тоборафениб. Повишена AST се наблюдава при 38% от пациентите, приемащи тоборафениб. Повишения на ALT и AST от степен ≥ 3 се наблюдават съответно при 5,8% и 2,9% от пациентите. Освен това повишен билирубин се съобщава при 14,6% от пациентите. Средното време до появата на повишена ALT е 215,3 дни (диапазон: 1-672 дни), на повишена AST е 123,4 дни (диапазон: 12-813 дни), а на повишен билирубин е 79,6 дни (диапазон: 13-645 дни). Повишени стойности на ALT, водещи до прекъсване на лечението, са възникнали при 5,1% от пациентите и намаляване на дозата при 1,5% от пациентите, а повишени стойности на AST, водещи до прекъсване на лечението, са възникнали при 2,9% от пациентите и намаляване на дозата при 0,7% от пациентите. Повишени стойности на билирубин, водещи до прекъсване на лечението, се наблюдават при 0,7% от пациентите, като не се налага намаляване на дозата при никой от пациентите.

Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Във FIREFLY-1 при 62% от пациентите се съобщава за събития на повишена креатинфосфокиназа (СРК) в кръвта. При 12,4% от пациентите се съобщава за събития Степен ≥ 3 . Всички събития са несериозни. При повечето (61,2%) пациенти, при които се съобщава за повишение на СРК, то се наблюдава в рамките на първите 4 седмици от започване на приема на тоборафениб. Някои пациенти имат множество епизоди. Повишената СРК води до прекъсване на лечението при 3,6% от пациентите. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 98,5 дни (медиана: 29 дни; диапазон: 4 дни до 701 дни). Средната продължителност на първоначалната поява на събитието е 238,4 дни (медиана: 122 дни; диапазон: 8 дни – 926 дни).

Анемия

Във FIREFLY1 анемия се съобщава при 61,3 % от пациентите. При 13,1% от пациентите се съобщава за събития на анемия Степен ≥ 3 . При повечето от тези пациенти (54,8%) се съобщава за събитие на анемия в рамките на 60 дни от началото на лечението с тоборафениб. Един пациент е получил сериозно събитие. Няма пациенти, преустановили лечението поради анемия. При 2,2% от пациентите се съобщава за анемия, която налага прекъсване на лечението или промяна на дозата. Средното време до появата от началото на лечението с тоборафениб е 107,4 дни (медиана: 57 дни; диапазон: 8 дни-737 дни) Средната продължителност на първоначалната поява на анемия е 207,1 дни (медиана 89,5 дни; диапазон: 1 ден – 826 дни).

Кожна токсичност, включително фоточувствителност

Във FIREFLY-1 обрив се появява при 83,2% от пациентите. Повечето събития са леки, като събития степен ≥ 3 се съобщават при 12,4% от пациентите. Обривът води до прекъсване на лечението при 16,1% от пациентите и намаляване на дозата при 8,8% от пациентите, а 1 (0,7%) пациент е преустановил лечението поради сърбящ обрив. Средното време до появата на обрива от началото на лечението с тоборафениб е 87,6 дни (медиана: 14,5 дни; диапазон: 1 ден – 617 дни), а средната продължителност на първоначалната поява на обрив е 103 дни (медиана: 43 дни; диапазон: 1 ден- 777 дни). Фоточувствителност настъпва при 14,6% от пациентите, включително едно събитие степен 3 при един пациент (0,7%), като води до прекъсване на лечението при един пациент (0,7%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране на тоборафениб. Ако настъпи предозиране, приложението на тоборафениб трябва да се отложи и пациентът трябва да се лекува поддържащо с подходящо наблюдение според нуждите. Тъй като тоборафениб се свързва във висока степен с плазмените протеини, хемодиализата вероятно няма да бъде ефективна при лечение на предозиране на тоборафениб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластично средство, протеинкиназен инхибитор, инхибитор на В-Raf серин-треонин киназа (RAF), АТС код: L01EC04

Механизъм на действие

Товорафениб е селективна малка молекула, проникваща в централната нервна система (ЦНС), инхибитор на RAF киназа тип II на мутантни BRAF V600E, див тип BRAF и див тип CRAF кинази, включително на RAF мономери и димери и BRAF фузия, като потиска активирането на пътя на митоген-активираната протеинкиназа (MAPK) (вж. точка 5.3).

Фармакодинамични ефекти

Електрофизиология на сърцето

При препоръчителната доза товофениб 380 mg/m² перорално веднъж седмично (да не надвишава 600 mg) не се наблюдава средно удължаване на QT интервала с >20 милисекунди.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на товофениб е оценена при пациенти на възраст 6 и повече месеца в многоцентрово, открито клинично проучване с едно рамо (FIREFLY-1 [Рамо 1]). Подходящите за включване пациенти (n=76) на възраст от 6 месеца до 25 години е трябвало да имат рецидивиращ или рефрактерен педиатричен нискостепенен глиом (LGG) с активираща BRAF промяна въз основа на местно лабораторно изследване. Необходимо е било също пациентите да имат поне една измерима лезия според критериите на RANO 2010. Всички пациенти са получили поне една линия на предходна системна терапия и имат документирани данни за рентгенографска прогресия. Пациенти с тумори, носещи допълнителна(и) активираща(и) молекулярна(и) промяна/промени (напр. IDH1/2 мутации, FGFR мутации) или пациенти с известна или предполагаема диагноза неврофиброматоза тип 1 (NF1), са изключени. Пациентите получават товофениб приблизително 420 mg/m² перорално веднъж седмично (диапазон: 290 до 476 mg/m², 0,76-1,25 пъти препоръчителната доза) според телесната повърхност с максимална доза 600 mg до прогресия на заболяването, загуба на клинична полза или неприемлива токсичност.

Оценки на тумора се извършват на всеки 12 седмици.

Основните крайни точки за ефикасност са първичната крайна точка - общата честота на отговор(ORR) на пациентите, оценена чрез независим преглед въз основа на критериите на Оценка на отговора в невроонкологията при високостепенен глиом (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma, RANO-HGG), и Оценка на отговора в педиатричната невроонкология за нискостепенен глиом (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma, RAPNO-LGG). Допълнителни измерители на резултатите за ефикасност са продължителността на отговора, времето до отговор, ORR и преживяемостта без прогресия (PFS) съгласно независим преглед въз основа на критериите на RANO-LGG (2011).

Медианата на възрастта е 8,5 години (диапазон: 2 до 21 години), 14 пациенти са на възраст под 6 години, 42 са между 6 и 12 години, 15 – между 12 и 16 години и 6 пациенти са на възраст над 16 години и под 25 години, 53% са от мъжки пол, 61% са от бялата раса, а 93% имат функционален статус по Karnofsky/Lansky от 80 до 100. Пациентите са получавали предходни схеми на системно лечение с медиана 3 (диапазон: 1 до 9), включително 22%, 26%, 21% и 30%, които са получавали съответно 1, 2, 3 и >3 предходни схеми на системно лечение. Най-честите предходни системни терапии са химиотерапевтични схеми (карбоплатин и винкристин). 46 пациенти (60%) са получили предходно лечение с инхибитор на пътя на MAP киназата. Най-честите туморни локализации са оптичният път (51%), дълбоките срединни структури (12%), мозъчният ствол (8%), малкият мозък (7%) и мозъчно полукълбо (5%).

63 пациенти (83%) са имали BRAF фузия или пренареждане, а 13 пациенти (17%) са имали V600 мутация.

Медианата на продължителността на лечение е 23,7 месеца (диапазон: 0,7 до 32,1 месеца).

По протокол, пациентите по избор могат също да влязат в почивка от лекарството след завършване на 26 цикъла на терапия/24 месеца лечение и по преценка на изследователя: 43% (33/76) от пациентите са били в почивка от лекарството, 14% (11/76) са останали на лечение.

Трима (9,1%) от пациентите, които са влезли в почивка от лекарството, са лекувани повторно с товографениб след клинични или рентгенографски данни за прогресия на заболяването.

Според критериите на RANO-HGG при независим преглед, при 69-имата оценявани пациенти ORR е била 71,0% (58,8, 81,3; 95% CI), като 23,2% от пациентите са постигнали пълен отговор, 47,8% - частичен отговор и 21,7% - стабилно заболяване. Медианата на продължителността на отговора е била 19,7 месеца (95% CI: 13,7, NE [не може да се оцени]).

Резултатите за ефикасност въз основа на RAPNO LGG са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати за ефикасност въз основа на независим преглед във FIREFLY-1 (Рамо-1)

Показател за ефикасност	RAPNO-LGG N=76*
Обща честота на отговор	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Най-добър общ отговор	
Пълен отговор (CR), n (%)	0 (0)
Частичен отговор (PR), n (%)	29 (38,2%)
Незначителен отговор (MR), n (%)	11 (14,5%)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	22 (28,9%)
Прогресиращо заболяване (PD), n (%)	13 (17,1%)
Продължителност на отговора (DoR)	N=40
Медиана (95% CI) ^b , месеци	18,0 (12,0; 22,8)
Честота на DoR на ≥ 12 месеца (95% CI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
Честота на DoR на ≥ 24 месеца (95% CI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Съкращения: RAPNO -LGG = Оценка на отговора в педиатричната невроонкология за нискостепенен глиом (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma);

CI = доверителен интервал.

*Най-малко една измерима лезия по съответните критерии за образни данни на изходно ниво въз основа на критериите RAPNO - LGG.

^aВъз основа на точния доверителен интервал на Clopper-Pearson.

^bВъз основа на изчисленията по Kaplan-Meier.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага до юли 2030 г. задължението за предоставяне на резултатите от проучването FIREFLY-2 с Ojemda в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на педиатричен нискостепенен глиом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри на товорафениб са представени като средни стойности (CV%), освен ако не е посочено друго. Въз основа на популационно ФК моделиране максималната концентрация ($C_{\max}$) на товорафениб в стационарно състояние е 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23%), а площта под кривата концентрация-време (AUC) е 508 $\mu\text{g.h/ml}$ (31%). Времето за достигане на стационарно състояние на товорафениб е 12 дни (33%). Експозицията на товорафениб се увеличава пропорционално на дозата. Не се наблюдава клинично значимо кумулиране на товорафениб.

Абсорбция

Въз основа на клинично проучване при здрави доброволци медианата (минимално, максимално) на времето за достигане на максимална плазмена концентрация ($T_{\max}$) е 3 часа (1,5-4 часа) след еднократна доза таблетки или перорална суспензия.

Ефект на храната

Въз основа на клинично проучване при здрави доброволци не са наблюдавани клинично значими разлики в $C_{\max}$ и AUC на товорафениб след приложение на таблетки с храна с високо съдържание на мазнини (приблизително 859 общи калории, 54% мазнини) в сравнение с условия на гладно, но $T_{\max}$ се забавя до 6,5 часа.

Разпределение

Въз основа на популационно ФК моделиране привидният обем на разпределение на товорафениб е 60 l/m^2 (23%). Товорафениб се свързва с човешките плазмени протеини 97,5% *in vitro*. Товорафениб се свързва във висока степен с албумина ($\approx 95\%$) и в умерена степен с алфа-1 киселия гликопротеин (AAG) ($\approx 42\%$).

Биотрансформация

Товорафениб се метаболизира *in vitro* основно чрез алдехид оксидазата и CYP2C8. CYP3A, CYP2C9 и CYP2C19 метаболизират товорафениб в незначителна степен.

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Проучвания *in vitro*

CYP450 ензими: В клинично значими концентрации товорафениб потенциално инхибира CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A, но не инхибира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2D6. В клинично значими концентрации товорафениб потенциално индуцира CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP2C19.

Транспортерни системи: Товорафениб не е субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), Р-гликопротеина (P-gp), OATP1B1 и OATP1B3. Товорафениб не е оценяван като субстрат на OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K и OCT2. Товорафениб потенциално инхибира BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и MATE1 в клинично значими концентрации.

Елиминиране

Въз основа на популационно ФК моделиране терминалният полуживот на товографениб е приблизително 56 часа (33%), а привидният клирънс е $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31%). Въз основа на клинично проучване при здрави доброволци след еднократна перорална доза изотопно маркиран товографениб 66,1% от общата изотопно маркирана доза се открива във фекалиите (8,6% в непроменена форма), а 28,7% от дозата се открива в урината (0,2% в непроменена форма).

Специални популации

Педиатрична популация

Според популационно ФК моделиране не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на товографениб въз основа на възрастта (диапазон: 1 до 94 години). $C_{\max}$ и AUC при педиатрични пациенти на възраст от 11 месеца до 17 години са в диапазона на стойностите, наблюдавани при възрастни, получаващи същата доза на телесна повърхност.

Пациенти с бъбречно увреждане

Въз основа на популационно ФК моделиране не са наблюдавани клинично значими разлики на товографениб при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, изчислено по уравнението на Schwartz или уравнението на MDRD). Товографениб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Пациенти с чернодробно увреждане

Въз основа на популационно ФК моделиране на ФК данни, получени от клинични проучвания, не са наблюдавани клинично значими разлики на товографениб при пациенти с леко абнормни чернодробни функционални показатели [дефинирани като билирубин $\leq$ горна граница на нормата (ГГН) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ГГН или билирубин > 1 до $1,5$ пъти ГГН и всякаква стойност на AST)]. Товографениб не е проучван при пациенти с умерено абнормни чернодробни функционални показатели (дефинирани като билирубин $> 1,5$ х до 3 х ГГН и всякаква стойност на AST) или тежко абнормни чернодробни функционални показатели (дефинирани като билирубин > 3 х ГГН и всякаква стойност на AST) (вж. точка 4.2).

Раса

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на товографениб въз основа на расата (бели, чернокожи, азиатци).

Пол

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на товографениб въз основа на пола.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Експозицията на товографениб е свързана с намаляване на Z-скорове за ръст за възрастта при педиатрични пациенти. По време на лечението с товографениб рискът от намаляване на ръста за възрастта се запазва. По-високата експозиция на товографениб е свързана с повишен риск от нежелани реакции като кожен обрив и повишени чернодробни ензими (AST и ALT) (вж. точка 4.8). Връзката експозиция-отговор за общата честота на отговор въз основа на RAPNO-LGG не е клинично значима в дозовия диапазон от 290 до 476 mg/m^2 ($0,76$ - $1,25$ пъти препоръчителната доза).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При клинично значими концентрации товографениб *in vitro* повишава фосфорилирането на извънклетъчната сигнално регулирана киназа (extracellular signal-regulated kinase, ERK) в клетките при неврофиброматоза тип 1 със загуба на функция (neurofibromatosis Type 1-loss of function, NF1-LOF), което предполага по-скоро активиране, отколкото инхибиране на пътя на

MAP киназата. В NF1 генетично модифициран миши модел на плексиформен неврофибром без BRAF промяна товарафениб няма антитуморна активност (вж. точка 4.4), като увеличение на обема на тумора е отбелязано при 2/12 мишки (приблизително 17%), въпреки че то не е статистически значимо.

В hERG-трансфектирани HEK293 клетки hERG каналът е инхибиран, което показва потенциал за удължаване на QT интервала. Половината от максималната инхибираща концентрация е 8,9 μM , което е 32 пъти по-високо от клиничната плазмена концентрация на несвързано вещество при възрастни.

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клиничните проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

Товарафениб не е канцерогенен в 26-седмично (или 6-месечно) проучване при трансгенни мишки при експозиции приблизително 0,6 пъти експозицията при хора (AUC) при препоръчителната доза за хора. Въз основа на *in vitro* и *in vivo* проучвания товарафениб не се счита за генотоксичен при клинично значими експозиции.

В предварително проучване за ембриофеталното развитие при плъхове се наблюдава пълна загуба на поколенията поради ранни резорбции при всички женски при нива на експозиция по-ниски от препоръчителната доза при хора. Това води до липса на фетуси за по-нататъшно изследване и обяснява липсата на по-нататъшни проучвания за развитието (основни проучвания за ембриофеталното развитие и проучване на пренаталното и постнаталното развитие).

В проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при женски плъхове товарафениб намалява броя на бременностите, жълтите тела и живите ембриони и увеличава постимплантационните загуби при дози, които са приблизително 0,8 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза въз основа на AUC.

При токсикологични проучвания с многократно прилагане при плъхове с продължителност до 3 месеца находките, свързани с товарафениб при женски плъхове, включват обратимо увеличение на дебелината на вагиналната лигавица, увеличен размер и/или брой на сопрога haemorrhagicum и кръвоизлив и необратими кистозни фоликули, намалени жълти тела и интерстициална клетъчна хиперплазия, наблюдавани в яйчниците при дози приблизително 0,4 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза въз основа на AUC. При мъжки плъхове товарафениб намалява теглото на епидидима и тестисите, което корелира с обратима тубулна дегенерация/атрофия на тестисите, и намалява епидидималната сперма при дози приблизително 0,3 пъти експозицията при хора при препоръчителната доза въз основа на AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Коповидон

Микрокристална целулоза

Манитол (E421)

Натриев лаурилсулфат

Симетикон

Малтодекстрин

Силициев диоксид, колоиден безводен

Сукралоза

Изкуствен аромат на ягода (съдържа малтодекстрин, триацетин, изкуствен аромат)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Прах за перорална суспензия:
3 години

Реконституирана перорална суспензия:
15 минути

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка 30 ml от прозрачно стъкло тип III с индукционно запечатване и бяла полипропиленова капачка.

Всяка опаковка съдържа една бутилка, спринцовка за перорални форми 20 ml и адаптер за бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Указанията за употреба трябва да се четат внимателно всеки път, преди да се приготви доза Ojemda.
- Лекарят или фармацевтът трябва да покаже на пациента или обгрижващото лице как правилно да приготви, отмери и приложи доза Ojemda.
- Бутилката е направена от стъкло. Това лекарство не трябва да се използва, ако бутилката е счупена или повредена или ако предпазното запечатване под капачката е разкъсано или липсва.
- За приготвяне на Ojemda трябва да се използва само 14 ml вода на стайна температура.
- Използвайте само до 12 ml Ojemda от всяка приготвена бутилка. Ако предписаната доза е по-висока от 12 ml (300 mg), разделете дозата възможно най-равномерно между приготвените бутилки (например 6 ml и 7 ml за доза от 325 mg). Пригответе първата бутилка и приложете дозата, преди да пригответе втората бутилка.
- Всяка доза трябва да се приложи в рамките на 15 минути след приготвяне на лекарството.

Указания за реконституиране на Ojemda прах за перорална суспензия

Забележка: ако е необходима повече от една бутилка за предписаната доза, бутилките трябва да се приготвят една по една. Разделете дозата възможно най-равномерно между приготвените бутилки.

Тази процедура трябва да се извършва върху чиста и равна работна повърхност с чисти ръце.

Стъпка 1: Напълнете чашка наполовина с вода със стайна температура. **Не използвайте студена вода.**

Стъпка 2: Издърпайте буталото на спринцовката за перорални форми, за да изтеглите вода точно до делението 14 ml.

Стъпка 3: Обърнете спринцовката за дозиране на перорални форми с върха нагоре и проверете за въздушни мехурчета. Ако в спринцовката за перорални форми се появят големи въздушни мехурчета, изпръскайте водата обратно в чашката и след това изтеглете водата отново до делението **14 ml**. **Повторете тази стъпка**, докато вече няма големи въздушни мехурчета.

Малките въздушни мехурчета са приемливи (вж. Фигура 1).

Фигура 1

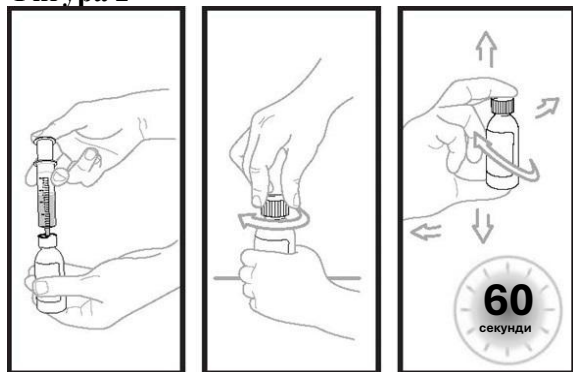


Стъпка 4: Отворете бутилката с прах, като натиснете силно капачката и я завъртите наляво (обратно на часовниковата стрелка). Не използвайте продукта, ако бутилката е счупена, повредена или ако предпазното запечатване под капачката е разкъсано или липсва. **Не** изхвърляйте капачката.

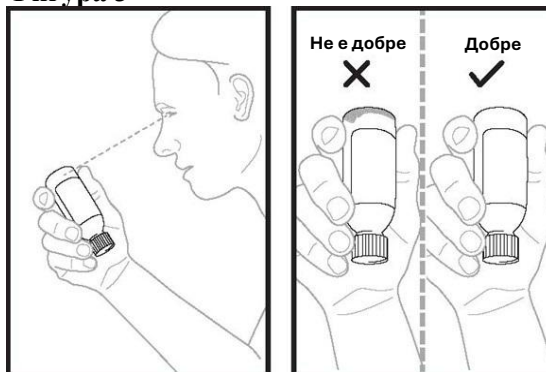
Стъпка 5: С помощта на спринцовката за дозиране на перорални форми влейте точно 14 ml вода в бутилката (вж. Фигура 2). Веднага поставете капачката обратно върху бутилката, като я натиснете надолу и я завъртите надясно (по посока на часовниковата стрелка). Разклатете бутилката добре за 60 секунди във всички посоки.

Обърнете бутилката с дъното нагоре, за да проверите за прах, останал от вътрешната страна на бутилката (вж. Фигура 3). Ако все още виждате прах в бутилката, продължете да разклащате бутилката още 15 секунди, докато вече не виждате праха вътре в бутилката. **Не разклащайте бутилката за повече от 2 минути общо време.** Ако все още виждате прах в бутилката, поискайте нова бутилка.

Фигура 2



Фигура 3



Стъпка 6: Обърнете бутилката отново с дъното нагоре и разклатете за 30 секунди (вж. Фигура 4). Свалете капачката и проверете дали в гърлото на бутилката няма останали твърди частици. Ако видите твърди частици в гърлото на бутилката, когато свалите капачката, затворете отново бутилката, обърнете я с дъното нагоре и я разклатете за още 15 секунди.

Оставете бутилката да престои 60 секунди, за да може по-голямата част от пяната да се слегне.
Забележка: Разпенването в бутилката ще намали количеството Ojemda перорална суспензия.

Фигура 4



Стъпка 7: Вкарайте стабилно адаптера в бутилката, като го натиснете плътно в горната част на бутилката. Горният ръб на адаптера за бутилка трябва да бъде изравнен с върха на бутилката.

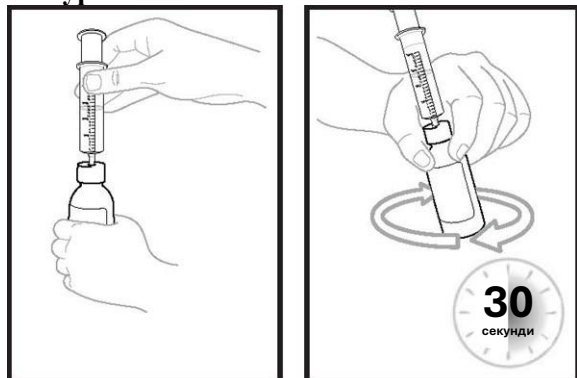
Не изваждайте адаптера, след като е поставен в бутилката.

Стъпка 8: Проверете предписаната доза в милилитри (ml). Изтеглете въздух в спринцовката за дозиране на перорални форми, като издърпате буталото, докато достигнете предписаната доза.

Стъпка 9: Вкарайте върха на спринцовката за перорални форми в адаптера на бутилката.

Върхът на спринцовката за перорални форми трябва да прилегне плътно в отвора на адаптера за бутилката. С поставена спринцовка за перорални форми, като държите бутилката там, където върхът на спринцовката за перорални форми влиза в адаптера на бутилката, разклатете пероралната суспензия в продължение на 30 секунди (вж. Фигура 5).

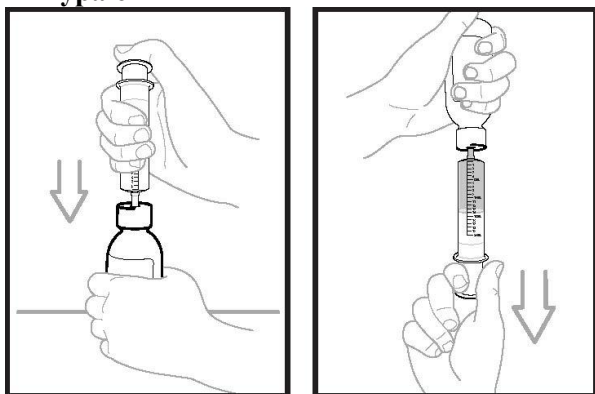
Фигура 5



Стъпка 10: Изтласкайте въздуха от спринцовката за перорални форми в бутилката (вж.

Фигура 6). Задръжте спринцовката за перорални форми на място и обърнете бутилката с дъното нагоре. За да отмерите предписаната доза, дръжте върха на спринцовката за перорални форми насочен нагоре и издърпайте буталото, докато горната част на буталото се изравни с предписаната доза в милилитри.

Фигура 6



Стъпка 11: Докато спринцовката все още е вкарана в адаптера на бутилката, отстранете всички въздушни мехурчета в спринцовката за перорални форми, като внимателно изтласкате Ojemda обратно в бутилката и след това издърпате буталото отново, за да изтеглите предписаната Ви доза.

Повторете тази стъпка, докато видите, че са останали малко или никакви въздушни мехурчета или ако изтеглите грешна доза в спринцовката за дозиране на перорални форми. Използвайте само до 12 ml Ojemda от всяка приготвена бутилка.

Стъпка 12: Оставете върха на спринцовката за перорални форми в адаптера на бутилката и внимателно обърнете бутилката в изправено положение. Поставете бутилката отново върху равна работна повърхност. Бавно извадете върха на спринцовката за перорални форми от адаптера на бутилката, като внимателно я издърпате нагоре. **Ojemda е готов за приложение.**

Приложение със спринцовка за перорални форми

След като суспензията е приготвена, поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата, като върхът докосва вътрешната страна на някоя от бузите, след което бавно изтласкайте лекарството в устата, като натискате буталото.

Не натискайте рязко буталото. Това може да причини задавяне. Позволете на детето да преглъща, докато му давате Ojemda.

Приложение с помощта на сонда за хранене

Използвайте само сонда за хранене с минимален размер 12 French. Преди да приложите суспензията промийте сондата за хранене в съответствие с указанията на производителя.

Използвайте спринцовка ENFit, за да изтеглите суспензията от бутилката, след което я приложете в сондата за хранене с адаптер ENFit. Накрая, след прилагане, промийте сондата за хранене в съответствие с указанията на производителя.

Ако са необходими 2 бутилки за приготвяне на необходимата доза, повторете стъпки 1 до 12 и дайте останалата част от дозата веднага. Уверете се, че сте дали цялата доза Ojemda.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2025/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: ДД месец ГГГГ

Дата на последно подновяване: ДД месец ГГГГ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) № 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърди ефикасността и безопасността на тоборафениб при лечението на пациенти на възраст 6 и повече месеца с педиатричен нискостепенен глиом (LGG) с BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация, ПРУ трябва да проведе и представи окончателния доклад от рандомизираното проучване фаза III с две рамена с паралелни групи (FIREFLY -2) за оценка на ефикасността и безопасността на монотерапия с тоборафениб спрямо стандартно лечение с химиотерапия (SoC) при пациенти с педиатричен нискостепенен глиом с ген, активиращ RAF, изискващи системна терапия от първа линия.	30 април 2032 г.
ПРУ трябва да генерира допълнителни ФК данни при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст и да представи актуализиран популационен ФК модел, включващ тези данни, включително оценка на системната експозиция и, ако е необходимо, ревизирани препоръки за дозиране при тази подгрупа пациенти.	30 април 2032 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ојемда 100 mg филмирани таблетки
товорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg товорафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
16 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
24 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2025/001 16 филмирани таблетки
EU/1/26/2025/002 20 филмирани таблетки
EU/1/26/2025/003 24 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ojemda 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ojemda 100 mg таблетки
товорафениб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ојемда 25 mg/ml прах за перорална суспензия
товорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След реконституиране една бутилка перорална суспензия съдържа 300 mg товарафениб в 12 ml при 25 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия.

Съдържа 1 бутилка, 1 адаптер за бутилка, 1 спринцовка за перорални форми.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте в рамките на 15 минути след реконституиране.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2025/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ojemda 25 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ојемда 25 mg/ml прах за перорална суспензия
товорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След реконституиране една бутилка перорална суспензия съдържа 300 mg товарафениб в 12 ml при 25 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия
Само за еднократна употреба.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Прочетете указанията за употреба преди приготвяне.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Използвайте в рамките на 15 минути след приготвяне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2025/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ojemda 100 mg филмирани таблетки товорафениб (tovorafenib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка е за Вас или Вашето дете, но в листовката ще пише само „Вашето дете“.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ojemda и за какво се дава
2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Ojemda
3. Как да давате Ojemda
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ojemda
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ojemda и за какво се дава

Ojemda съдържа активното вещество тоборафениб и принадлежи към група лекарства, известна като протеинкиназни инхибитори.

Използва се при пациенти на възраст 6 и повече месеца за лечение на педиатричен нискостепенен глиом. Това е вид мозъчен тумор, който се образува в глиалните клетки, които поддържат и предпазват нервните клетки в главния и гръбначния мозък. Глиомите се класифицират по степен от 1 до 4, което показва колко агресивни са туморните клетки. Степен 1 и 2 се считат за нискостепенни глиоми.

Ojemda се използва при пациенти на възраст 6 и повече месеца, чийто мозъчен тумор:

- има аномалия в BRAF ген (BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация) и;
 - е рецидивирал след предходно лечение или не се е повлиял от предходно лечение.
- Лекарят ще извърши изследване, за да се увери, че Ojemda е подходящ за Вашето дете, преди да започнете лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Ojemda

Не давайте Ojemda

- ако Вашето дете е алергично към товографениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на детето си, преди да дадете Ojemda. Лекарят трябва да знае дали детето Ви:

- има **проблеми с кръвене**. Ojemda може да предизвика **проблеми с кръвене, включително кръвене вътре в тумора**. По време на лечение с Ojemda, употребата на лекарства, които предотвратяват съсирването на кръвта, като антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, може да увеличи риска от тези проблеми с кръвенето. Ако възникнат проблеми с кръвене, лекарят може да спре, да възобнови с намалена доза или да прекрати окончателно лечението с Ojemda в зависимост от тяхната тежест.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако детето Ви развие някой от следните симптоми:

- кръвене от носа;
 - главоболие;
 - изкашляне на кръв или кръвни съсиреци;
 - повръщане на кръв или повръщано, наподобяващо утайка от кафе;
 - червени или черни изпражнения, които изглеждат като катран;
 - обърканост;
 - неясен говор;
 - замаяност;
 - чувство на слабост.
- има **кожни проблеми**. Ojemda може да предизвика кожен обрив, включително фоточувствителност (състояние, при което кожата става много чувствителна към слънчева светлина или на ултравиолетова светлина от друг източник и може лесно да изгори). Трябва да се опитате да избягвате прякото излагане на детето си на слънце, тъй като това може да предизвика кожни реакции. Прилагайте предпазни мерки като слънцезащитни средства (SPF≥50), слънчеви очила и/или защитно облекло по време на лечението с Ojemda. Лекарят може да спре, да намали дозата или да прекрати окончателно лечението в зависимост от тежестта на реакцията. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако детето Ви развие някой от следните симптоми:

- надигнати подутини по участъци на кожата с променен цвят;
- белене, зачервяване или дразнене на кожата;
- мехури;
- обрив.

Какво ще проверява лекарят на детето Ви преди и по време на лечението

- Преди започване на лечението, един месец след започването му и редовно по време на лечението с Ojemda на Вашето дете ще се правят изследвания на кръвта, за да се провери как функционира черният дроб. Това е необходимо, тъй като Ojemda може да предизвика проблеми с черния дроб. Ако това се случи, лекарят може да спре лечението временно или окончателно, или да намали дозата.
- Лекарят ще наблюдава растежа на Вашето дете преди започване на лечението, редовно по време на лечението и след неговото приключване. Това е необходимо, тъй като Ojemda може да забави темпа на растеж на Вашето дете.

Деца на възраст под 6 месеца

Ojemda не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 месеца. Не са провеждани проучвания в тази възрастова група.

Други лекарства и Ojemda

Преди започване на лечение с Ojemda, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта.

Това е много важно, тъй като някои лекарства може да повлияят на действието на Ojemda или да увеличат вероятността Вашето дете да получи нежелани реакции. Ojemda може също да повлияе на начина, по който действат някои други лекарства.

- гемфиброзил, лекарство, използвано за лечение на високи нива на холестерол и масти в кръвта
- карбамазепин, лекарство, използвано за предотвратяване на гърчове
- такролимус: лекарство, използвано за потискане на имунната система или за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган
- противозачатъчни средства: ако използвате хормонални перорални контрацептиви, трябва да използвате и надежден бариерен метод за контрацепция (вижте раздел Бременност, кърмене и фертилитет)

Трябва да кажете на лекаря, фармацевт или медицинска сестра, ако детето Ви приема някое от тези лекарства (или ако не сте сигурни). Лекарят може да реши да коригира дозата.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Въпреки че това лекарство ще се използва основно при малки деца, то може да бъде прилагано и при по-големи пациентки, които могат да заченат. Този раздел е предназначен за тези пациентки.

- Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, посъветвайте се с лекаря или медицинска сестра преди употребата на това лекарство. Ojemda може потенциално да увреди неродено бебе.
- Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно уведомете Вашия лекар. Данните от проучвания върху животни показват, че Ojemda може да навреди на нероденото бебе.

Ако дъщеря Ви може да забременее, лекарят ще направи тест преди да започне лечение с Ojemda.

Контрацепция

Ако Вашата дъщеря може да забременее, тя трябва да използва надежден метод за предпазване от бременност (контрацепция) по време на лечението с Ojemda и в продължение на най-малко 28 дни след последната доза Ojemda.

Методите за предпазване от бременност, съдържащи хормони (като противозачатъчни таблетки, инжекции или пластири), може да не действат добре по време на лечението с Ojemda. Трябва да се използва ефективен нехормонален бариерен метод за предпазване от бременност (напр. презерватив), за да се избегне рискът от бременност, докато се приема Ojemda.

Посъветвайте се с лекаря или медицинска сестра.

Ако Вашият син може да създаде дете, той трябва да използва ефективен нехормонален метод за предпазване от бременност (контрацепция) по време на лечението с Ojemda и в продължение на 2 седмици след последната доза Ojemda.

Кърмене

Не е известно дали Ojemda може да премине в кърмата. Вашата дъщеря не трябва да кърми по време на лечение и в продължение на 2 седмици след спиране на лечението. Говорете с лекаря за най-добрия начин за хранене на бебето през този период.

Фертилитет

Ефектите на Ojemda върху фертилитета не са известни. Това лекарство може потенциално да повлияе на фертилитета на мъжете и жените и ефектите може да са необратими.

Възможностите за подобряване на шансовете на детето Ви да има деца в бъдеще трябва да се обсъдят с лекаря му.

Шофиране и работа с машини

Ojemda може да има нежелани реакции, които могат да повлияят на способността на детето Ви да шофира, да кара колело/скутер, да работи с машини или да участва в други дейности, които изискват бдителност. Ако детето Ви има проблеми със зрението, чувства се уморено или слабо, или енергийните му нива са ниски, то трябва да избягва такива дейности.

Описания на тези реакции можете да намерите в точка 4.

Обсъдете с лекаря, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни за нещо. Болестта на Вашето дете, симптомите и състоянието на лечението също могат да повлияят на способността му да участва в такива дейности.

Ojemda съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 100 mg таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да давате Ojemda

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят или фармацевтът. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да дадете

Лекарят ще определи правилната доза Ojemda въз основа на телесните показатели на детето Ви, включващи теглото и ръста му.

Лекарят може да реши, че на Вашето дете трябва да се приложи по-ниска доза, ако получи нежелани реакции.

Лечението ще продължи, докато детето Ви има полза от него и не се появят неприемливи нежелани реакции.

Как да го давате

Вашето дете трябва да поглъща таблетките цели с вода. Таблетките не трябва да се дъвчат, режат или разтрошават. Ако Вашето дете не може да преглъща таблетките, Ojemda се предлага и като прах за перорална суспензия.

Давайте Ojemda веднъж седмично със или без храна.

Ако сте дали повече от необходимата доза Ojemda

Ако сте дали твърде много Ojemda, **посъветвайте се с лекаря, фармацевт или медицинска сестра**. Ако е възможно, покажете им опаковката на Ojemda и тази листовка.

Ако сте пропуснали да дадете Ojemda

- Ако седмичната доза Ojemda се забави с 3 или по-малко дни, дайте я веднага щом си спомните. Дайте следващата доза на детето си на следващия редовно планиран ден.
- Ако дозата Ojemda се забави с повече от 3 дни, пропуснете я и дайте следващата доза на детето си на следващия редовно планиран ден.

Ако детето Ви повърне след приема на Ojemda

Ако детето Ви повърне веднага след приема на Ojemda, дайте му дозата отново. Ако не сте сигурни дали трябва да дадете друга доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако спрете да давате Ojemda

Прилагайте Ojemda толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекарят. Не спирайте, освен ако лекарят не Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на това лекарство и потърсете спешна медицинска помощ, ако детето Ви има някой от следните симптоми:

- Тежко кървене, например кървене от носа, което не спира.
- Признаци на туморно кървене, като внезапно изтръпване, слабост, скованост или внезапно и силно главоболие, гадене или повръщане, обърканост или неясен говор.
- Обрив, акне-подобен обрив, белене, зачервяване на кожата или дразнене, подутини или малки пъпки, мехури. Това може да са признаци на сериозни кожни обриви.
- Слънчево изгаряне след излагане на слънце. Препоръчва се да се използват предпазни мерки срещу излагане на светлина, като например използване на слънцезащитен крем ($SPF \geq 50$), слънчеви очила и/или защитно облекло.

Други възможни нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Промени в цвета на косата
- Умора (изтощение)
- Ниски нива на червени кръвни клетки, което може да причини умора и бледа кожа (анемия).
- Повишено ниво на ензими (повишена креатинфосфокиназа в кръвта) – ензим, който се отделя в кръвта при увреждане на мускулите.
- Повръщане
- Ниски нива на фосфати в кръвта (хипофосфатемия)
- Главоболие
- Суха кожа
- Повишена температура (пирексия)
- Забавяне на растежа
- Акне
- Повишени нива на чернодробни ензими (повишена аспартат аминотрансфераза)
- Повишени нива на ензими (повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта), което може да показва, че детето Ви има някакъв вид тъканно увреждане.
- Гадене
- Запек
- Инфекция на носа и гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- Подуване (оток)
- Инфекция на нокътното ложе (паронихия)
- Намален апетит
- Болка в корема
- Ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- Възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- Сърбеж по кожата (пруритус)
- Диария
- Загуба на тегло
- Повишени нива на ензими, открити в черния дроб на детето Ви (повишена аланин аминотрансфераза)
- Болка в краката и ръцете (болка в крайниците)

- Промени в цвета на кожата
- Косопад (алопеция)
- Болка в мускулите (миалгия)
- Намаляване на броя на лимфоцитите, вид бели кръвни клетки
- Повишени нива на продукт от разпадането на червените кръвни клетки (повишен билирубин в кръвта)
- Ниски нива на албумин в кръвта (хипоалбуминемия)
- Ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)
- Болка в ставите (артралгия)
- Вирусна инфекция
- Намаляване на броя на белите кръвни клетки
- Зачервяване на кожата

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Увеличаване на броя на еозинофилите, вид бели кръвни клетки
- Възпаление на ръба на клепача (блефарит)
- Сухо око

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ojemda

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ojemda

- Активното вещество е товографениб. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg товографениб.
- Другите съставки са:
Състав на таблетката: колоиден безводен силициев диоксид, коповидон, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза
Филмово покритие: хипромелоза, макрогол, титанов диоксид, жълт железен оксид, червен железен оксид,

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Как изглежда Ojemda и какво съдържа опаковката

Ojemda 100 mg таблетки са оранжеви, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „100“ от едната страна и „D101“ от другата страна. Те се предоставят в блистери по 4, 5 или 6 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 16, 20 или 24 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

Производител

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Дата на последно преразглеждане на листовката през ММ/ГГГГ

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за пациента

Ojemda 25 mg/ml прах за перорална суспензия товорафениб (tovorafenib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка е за Вас или Вашето дете, но в листовката ще пише само „Вашето дете“.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ojemda и за какво се дава
2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Ojemda
3. Как да давате Ojemda
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ojemda
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ojemda и за какво се дава

Ojemda съдържа активното вещество тоборафениб и принадлежи към група лекарства, известна като протеинкиназни инхибитори.

Използва се при пациенти на възраст 6 и повече месеца за лечение на педиатричен нискостепенен глиом. Това е вид мозъчен тумор, който се образува в глиалните клетки, които поддържат и предпазват нервните клетки в главния и гръбначния мозък. Глиомите се класифицират по степен от 1 до 4, което показва колко агресивни са туморните клетки. Степен 1 и 2 се считат за нискостепенни глиоми.

Ojemda се използва при пациенти на възраст 6 и повече месеца, чийто мозъчен тумор:

- има аномалия в BRAF ген (BRAF фузия или пренареждане, или BRAF V600 мутация) и;
 - е рецидивирал след предходно лечение или не се е повлиял от предходно лечение.
- Лекарят ще извърши изследване, за да се увери, че Ojemda е подходящ за Вашето дете, преди да започнете лечение.

2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Ojemda

Не давайте Ojemda

- ако Вашето дете е алергично към това лекарство или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на детето си, преди да дадете Ojemda. Лекарят трябва да знае дали детето Ви:

- има **проблеми с кръвене. Ojemda може да предизвика проблеми с кръвене, включително кръвене вътре в тумора.** По време на лечение с Ojemda, употребата на лекарства, които предотвратяват съсирването на кръвта, като антикоагуланти или тромбоцитни антиагреганти, може да увеличи риска от тези проблеми с кръвенето. Ако възникнат проблеми с кръвене, лекарят може да спре, да възобнови с намалена доза или да прекрати окончателно лечението с Ojemda в зависимост от тяхната тежест. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако детето Ви развие някой от следните симптоми:
 - кръвене от носа;
 - главоболие;
 - изкашляне на кръв или кръвни съсиреци;
 - повръщане на кръв или повръщано, наподобяващо утайка от кафе;
 - червени или черни изпражнения, които изглеждат като катран;
 - обърканост;
 - неясен говор;
 - замаяност;
 - чувство на слабост.
- има **кожни проблеми.** Ojemda може да предизвика кожен обрив, включително фоточувствителност (състояние, при което кожата става много чувствителна към слънчева светлина или на ултравиолетова светлина от друг източник и може лесно да изгори). Трябва да се опитате да избягвате прякото излагане на детето си на слънце, тъй като това може да предизвика кожни реакции. Прилагайте предпазни мерки като слънцезащитни средства (SPF≥50), слънчеви очила и/или защитно облекло по време на лечението с Ojemda. Лекарят може да спре, да намали дозата или да прекрати окончателно лечението в зависимост от тежестта на реакцията. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако детето Ви развие някой от следните симптоми:
 - надигнати подутини по участъци на кожата с променен цвят;
 - белене, зачервяване на кожата или дразнене;
 - мехури;
 - обрив.

Какво ще проверява лекарят на детето Ви преди и по време на лечението

- Преди започване на лечението, един месец след започването му и редовно по време на лечението с Ojemda, на Вашето дете ще се правят изследвания на кръвта, за да се провери как функционира черният дроб. Това е необходимо, тъй като Ojemda може да предизвика проблеми с черния дроб. Ако това се случи, лекарят може да спре лечението временно или окончателно, или да намали дозата.
- Лекарят ще наблюдава растежа на Вашето дете преди започване на лечението, редовно по време на лечението и след неговото приключване. Това е необходимо, тъй като Ojemda може да забави темпа на растеж на Вашето дете.

Деца на възраст под 6 месеца

Ojemda не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 месеца. Не са провеждани проучвания в тази възрастова група.

Други лекарства и Ojemda

Преди започване на лечение с Ojemda, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта.

Това е много важно, тъй като някои лекарства може да повлияят на действието на Ojemda или да увеличат вероятността Вашето дете да получи нежелани реакции. Ojemda може също да повлияе на начина, по който действат някои други лекарства.

- гемфиброзил, лекарство, използвано за лечение на високи нива на холестерол и масти в кръвта
- карбамазепин, лекарство, използвано за предотвратяване на гърчове
- такролимус: лекарство, използвано за потискане на имунната система или за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган
- противозачатъчни средства: ако използвате хормонални перорални контрацептиви, трябва да използвате и надежден бариерен метод за контрацепция (вижте раздел Бременност, кърмене и фертилитет)

Трябва да кажете на лекаря, фармацевт или медицинска сестра, ако детето Ви приема някое от тези лекарства (или ако не сте сигурни). Лекарят може да реши да коригира дозата.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Въпреки че това лекарство ще се използва основно при малки деца, то може да бъде прилагано и при по-големи пациентки, които могат да заченат. Този раздел е предназначен за тези пациентки.

- Ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, посъветвайте се с лекаря или медицинска сестра преди употребата на това лекарство. Ojemda може потенциално да увреди неродено бебе.
- Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно уведомете Вашия лекар. Данните от проучвания върху животни показват, че Ojemda може да навреди на нероденото бебе.

Ако дъщеря Ви може да забременее, лекарят ще направи тест преди да започне лечение с Ojemda.

Контрацепция

Ако Вашата дъщеря може да забременее, тя трябва да използва надежден метод за предпазване от бременност (контрацепция) по време на лечението с Ojemda и в продължение на най-малко 28 дни след последната доза Ojemda.

Методите за предпазване от бременност, съдържащи хормони (като противозачатъчни таблетки, инжекции или пластири), може да не действат добре по време на лечението с Ojemda. Трябва да се използва ефективен нехормонален бариерен метод за предпазване от бременност (напр. презерватив), за да се избегне рискът от бременност, докато се приема Ojemda.

Посъветвайте се с лекаря или медицинска сестра.

Ако Вашият син може да създаде дете, той трябва да използва ефективен нехормонален метод за предпазване от бременност (контрацепция) по време на лечението с Ojemda и в продължение на 2 седмици след последната доза Ojemda.

Кърмене

Не е известно дали Ojemda може да премине в кърмата. Вашата дъщеря не трябва да кърми по време на лечение и в продължение на 2 седмици след спиране на лечението. Говорете с лекаря за най-добрия начин за хранене на бебето през този период.

Фертилитет

Ефектите на Ojemda върху фертилитета не са известни. Това лекарство може потенциално да повлияе на фертилитета на мъжете и жените и ефектите може да са необратими.

Възможностите за подобряване на шансовете на детето Ви да има деца в бъдеще трябва да се обсъдят с лекаря му.

Шофиране и работа с машини

Ojemda може да има нежелани реакции, които могат да повлияят на способността на детето Ви да шофира, да кара колело/скутер, да работи с машини или да участва в други дейности, които изискват бдителност. Ако детето Ви има проблеми със зрението, чувства се уморено или слабо, или енергийните му нива са ниски, то трябва да избягва такива дейности.

Описания на тези реакции можете да намерите в точка 4.

Обсъдете с лекаря, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни за нещо. Болестта на Вашето дете, симптомите и състоянието на лечението също могат да повлияят на способността му да участва в такива дейности.

Ojemda съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на бутилка с прах за перорална суспензия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да давате Ojemda

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят или фармацевтът. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да дадете

Лекарят ще определи правилната доза Ojemda въз основа на телесните показатели на детето Ви, включващи теглото и ръста му .

Лекарят може да реши, че на Вашето дете трябва да се приложи по-ниска доза, ако получи нежелани реакции.

Лечението ще продължи, докато детето Ви има полза от него и не се появят неприемливи нежелани реакции.

Как да го давате

Моля, прочетете „Указанията за употреба“ в края на тази листовка за това как да подготвите и дадете праха за перорална суспензия.

Прилагайте Ojemda веднъж седмично със или без храна.

Ако сте дали повече от необходимата доза Ojemda

Ако сте дали твърде много Ojemda, **посъветвайте се с лекаря, фармацевт или медицинска сестра**. Ако е възможно, покажете им опаковката на Ojemda и тази листовка.

Ако сте пропуснали да дадете Ojemda

- Ако седмичната доза Ojemda се забави с 3 или по-малко дни от , дайте я веднага щом си спомните. Дайте следващата доза на детето си на следващия редовно планиран ден.
- Ако дозата Ojemda се забави с повече от 3 дни, пропуснете я и дайте следващата доза на детето си на следващия редовно планиран ден.

Ако детето Ви повърне след приема на Ojemda

Ако детето Ви повърне веднага след приема на Ojemda, дайте му дозата отново. Ако не сте сигурни дали трябва да дадете друга доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако спрете да давате Ojemda

Прилагайте Ojemda толкова дълго, колкото Ви е препоръчал лекарят. Не спирайте, освен ако лекарят не Ви посъветва.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на това лекарство и потърсете спешна медицинска помощ, ако детето Ви има някой от следните симптоми:

- Тежко кървене, например кървене от носа, което не спира.
- Признаци на туморно кървене, като внезапно изтръпване, слабост, скованост или внезапно и силно главоболие, гадене или повръщане, обърканост или неясен говор.
- Обрив, акне-подобен обрив, белене, зачервяване на кожата или дразнене, подутини или малки пъпки, мехури. Това може да са признаци на сериозни кожни обриви.
- Слънчево изгаряне след излагане на слънце. Препоръчва се да се използват предпазни мерки срещу излагане на светлина, като например използване на слънцезащитен крем ($SPF \geq 50$), слънчеви очила и/или защитно облекло.

Други възможни нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Промени в цвета на косата
- Умора (изтощение)
- Ниски нива на червени кръвни клетки, което може да причини умора и бледа кожа (анемия).
- Повишено ниво на ензими (повишена креатинфосфокиназа в кръвта) ензим, който се отделя в кръвта при увреждане на мускулите.
- Повръщане
- Ниски нива на фосфати в кръвта (хипофосфатемия)
- Главоболие
- Суха кожа
- Повишена температура (пирексия)
- Забавяне на растежа
- Акне
- Повишени нива на чернодробни ензими, (повишена аспартат аминотрансфераза)
- Повишени нива на ензими (повишена лактатдеhidрогеназа в кръвта), което може да показва, че детето Ви има някакъв вид тъканно увреждане.
- Гадене
- Запек
- Инфекция на носа и гърлото (инфекция на горните дихателни пътища)
- Подуване (оток)
- Инфекция на нокътното ложе (паронихия)
- Намален апетит
- Болка в корема
- Ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- Възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- Сърбеж по кожата (пруритус)
- Диария
- Загуба на тегло
- Повишени нива на ензими, открити в черния дроб на детето Ви (повишена аланин аминотрансфераза)
- Болка в краката и ръцете (болка в крайниците)

- Промени в цвета на кожата
- Косопад (алопеция)
- Болка в мускулите (миалгия)
- Намаляване на броя на лимфоцитите, вид бели кръвни клетки
- Повишени нива на продукт от разпадането на червените кръвни клетки (повишен билирубин в кръвта)
- Ниски нива на албумин в кръвта (хипоалбуминемия)
- Ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия)
- Болка в ставите (артралгия)
- Вирусна инфекция
- Намаляване на броя на белите кръвни клетки
- Зачервяване на кожата

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Увеличаване на броя на еозинофилите, вид бели кръвни клетки
- Възпаление на ръба на клепача (блефарит)
- Сухо око

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ojemda

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Суспензията трябва да се използва в рамките на 15 минути след реконституиране.

Не използвайте това лекарство, ако предпазното уплътнение под капачката на бутилката е разкъсано или липсва.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или показва признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ojemda

- Активното вещество е товографениб. Една бутилка съдържа 300 mg товографениб. След реконституиране една бутилка с прах за перорална суспензия съдържа 12 ml товографениб при концентрация 25 mg/ml.
- Другите съставки са: коповидон, микрокристална целулоза, манитол (E421), натриев лаурилсулфат, симетикон, малтодекстрин, колоиден безводен силициев диоксид,

сукралоза на прах, изкуствен аромат на ягода (съдържа малтодекстрин, триацетин, изкуствен аромат).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на бутилка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Как изглежда Ojemda и какво съдържа опаковката

Ojemda прах за перорална суспензия 25 mg/ml е бял до почти бял прах в прозрачна стъклена бутилка, опакована заедно с адаптер за бутилка, който се поставя чрез натиск, и спринцовка за перорални форми от 20 ml.

Всеки ml разтворен Ojemda прах за перорална суспензия с аромат на ягода съдържа 25 mg товарафениб. След разтваряне една бутилка перорална суспензия съдържа 300 mg товарафениб в 12 ml при 25 mg/ml.

Притежател на разрешението за употреба

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Франция

Производител

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Дата на последно преразглеждане на листовката през ММ/ГГГГ

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Преди да прочетете тези „Указания за употреба“, прочетете първо листовката.

Настоящите „Указания за употреба“ съдържат важна информация за това как да приготвите, отмервате и давате доза Ojemda 25 mg/ml прах за перорална суспензия.

- Прочетете внимателно тези „Указания за употреба“, преди да пригответе, отмерите и дадете доза Ojemda за първи път и всеки път, когато получите нова опаковка, тъй като може да има нова информация. Тази информация не замества разговора с лекаря за лечението или състоянието на Вашето дете.
- Лекарят или фармацевтът трябва да покаже на пациента или на обгрижващото лице как правилно да приготви, отмери и даде доза Ojemda. Говорете с лекаря или фармацевт, ако имате въпроси.
- Давайте Ojemda точно както Ви е казал лекарят.
- Ще получите Ojemda в кутия, която съдържа бутилка с прах, спринцовка за перорални форми 20 ml и адаптер за бутилката. Свържете се с Вашия лекар или фармацевт, ако липсва едно или повече от тези неща.
- Бутилката е направена от стъкло. Не използвайте бутилката, ако е счупена или повредена. Не използвайте Ojemda, ако предпазното запечатване под капачката е разкъсано или липсва. Свържете се с лекаря или фармацевт за нова бутилка.
- Не използвайте Ojemda след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Свържете се с Вашия фармацевт, ако срокът на годност е изтекъл.
- Използвайте само вода на стайна температура за приготвяне на Ojemda.
- Всяка доза **трябва да се даде в рамките на 15 минути** след приготвяне на лекарството.
- Всяка бутилка, адаптер за бутилката и спринцовка Ojemda са **само за еднократна употреба**.
- Съхранявайте бутилката, адаптера за бутилката и спринцовката на място, недостъпно за деца.

Пригответе следните консумативи:

Включени в кутията:



бутилка с капачка



адаптер за бутилката



спринцовка за перорални форми 20 ml

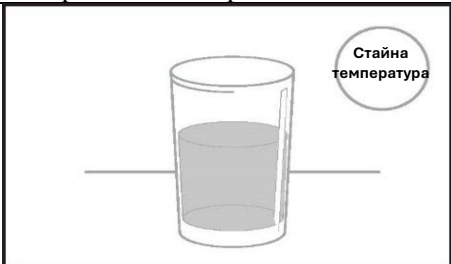
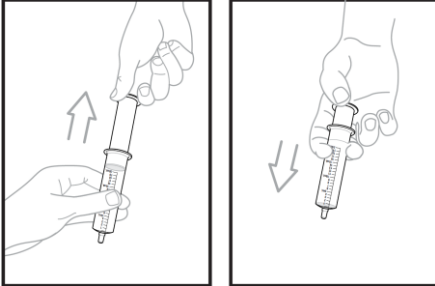
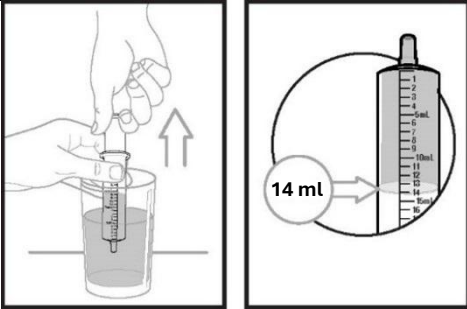
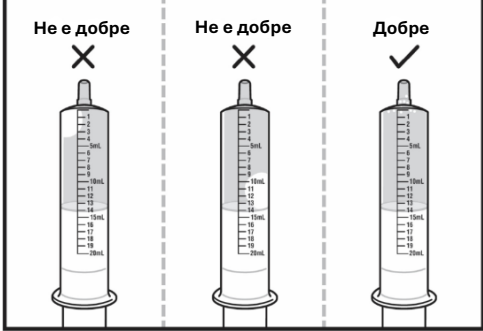
Невключени в кутията:

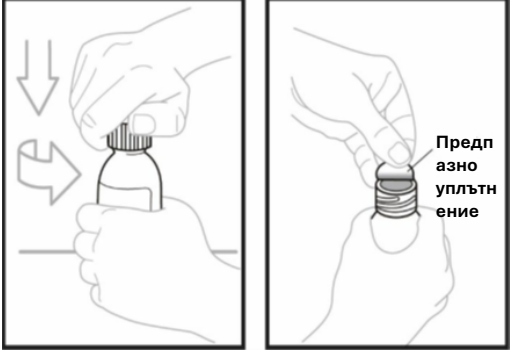
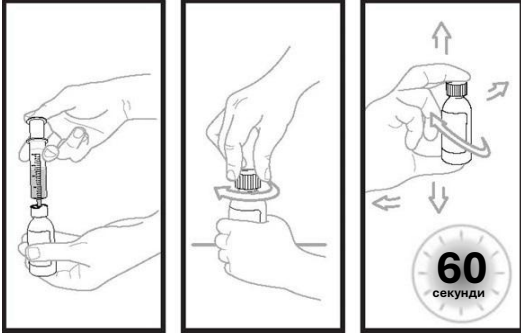
- 1 празна чиста чашка
- вода на стайна температура (15° до 30°C);
- спринцовка ENFit и адаптер ENFit (ако приемате или давате Ojemda прах за перорална суспензия през сонда за хранене)

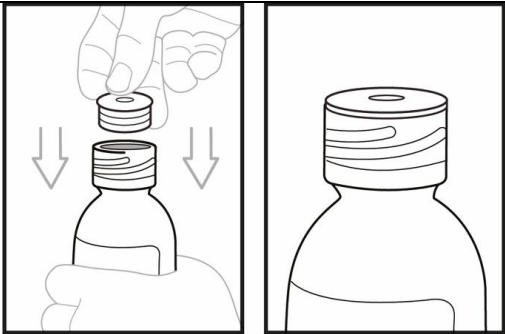
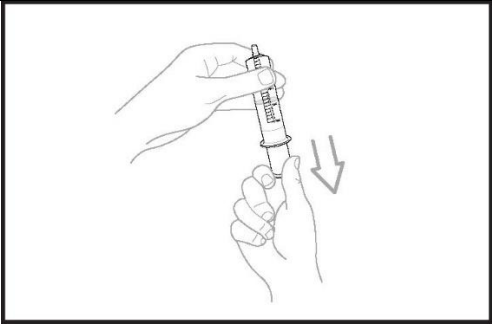
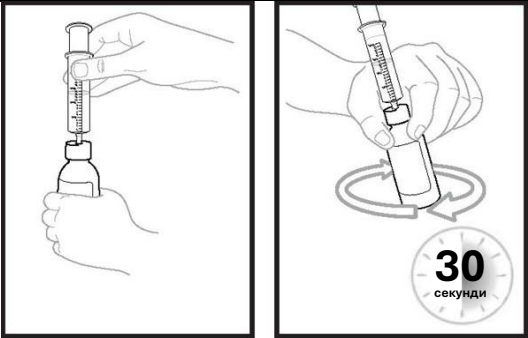
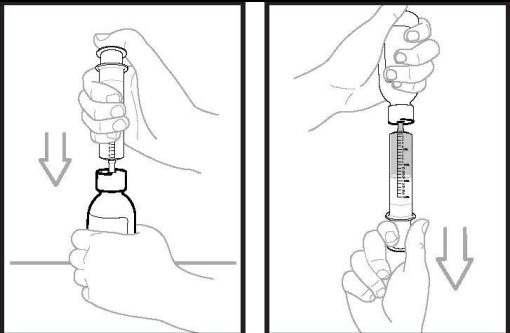
Винаги използвайте предоставената спринцовка за перорални форми, за да се уверите, че правилно отмервате предписаната Ви доза. Спринцовката за дозиране на перорални форми от 20 ml е градуирана, за да Ви помогне да отмерите правилно предписаната доза Ojemda. Тялото на спринцовката за перорални форми е градуирано в милилитри (ml).

Забележка: Предписаната доза Ojemda може да изисква приготвяне на 2 бутилки от праха. Ако са необходими 2 бутилки:

- винаги добавяйте точно 14 ml вода на стайна температура към всяка бутилка и
- пригответе и дайте дозата Ojemda от първата бутилка, а след това повторете същите стъпки, за да пригответе и дадете дозата Ojemda от втората бутилка.
- Ojemda може да се прилага през устата с помощта на спринцовка за перорални форми от 20 ml или чрез сонда за хранене с **минимален** размер 12 French при използване на спринцовка ENFit.
 - Ако приемате Ojemda **през устата**, следвайте Раздел А, **Стъпки 1 до 19**.
 - Ако давате Ojemda чрез **сонда за хранене**, следвайте Раздел Б, **Стъпки 20 до 25**.

РАЗДЕЛ А: ПРИЛОЖЕНИЕ ЧРЕЗ СПРИНЦОВКА ЗА ПЕРОРАЛНИ ФОРМИ	
Стъпка 1. Измийте и подсушете ръцете си преди приготвяне, отмерване и даване на доза Ojemda.	
Стъпка 2. Поставете консумативите върху чиста, равна работна повърхност.	
Стъпка 3. Напълнете чашка наполовина с вода със стайна температура (около 15 to 30°C). Не използвайте студена вода.	
Стъпка 4. Отстранете въздуха от спринцовката за дозиране на перорални форми. Издърпайте буталото нагоре в спринцовката за перорални форми докрай и след това натиснете буталото обратно в спринцовката за перорални форми докрай. Това ще помогне за отстраняване на целия въздух вътре.	
Стъпка 5. Поставете върха на спринцовката за перорални форми във водата. Издърпайте буталото на спринцовката за дозиране на перорални форми, за да изтеглите вода до делението 14 ml.	
Стъпка 6. Извадете спринцовката за перорални форми от чашката. Обърнете спринцовката за дозиране на перорални форми с върха нагоре и проверете за въздушни мехурчета. Ако в спринцовката за перорални форми се появят големи въздушни мехурчета, изпръскайте водата обратно в чашката и след това издърпайте буталото отново, за да изтеглите водата до делението 14 ml.	
Повторете стъпка 6 , докато вече няма големи въздушни мехурчета. Малките въздушни мехурчета са приемливи.	

Оставете спринцовката за перорални форми настрана.	
Стъпка 7. Отворете бутилката с прах, като натиснете силно капачката и я завъртите наляво (обратно на часовниковата стрелка). • Не изхвърляйте капачката. • Отстранете предпазното запечатване. Не използвайте бутилката с прах, ако предпазното запечатване под капачката е разкъсано или липсва. Обадете се на лекаря или фармацевта, ако предпазното запечатване е разкъсано.	 Предпазно уплътнение
Стъпка 8. Вкарайте върха на спринцовката за перорални форми в отвора на бутилката. Натиснете буталото и влейте точно 14 ml вода в бутилката. • Извадете върха на изпразнената спринцовка за перорални форми от бутилката и я оставете настрана. • Веднага поставете капачката обратно върху бутилката, като я натиснете надолу и я завъртите надясно (по посока на часовниковата стрелка). • Разклатете бутилката добре за 60 секунди във всички посоки.	 60 секунди
Стъпка 9: Обърнете бутилката с дъното нагоре, за да проверите за прах, останал от вътрешната страна на бутилката. Ако все още виждате прах в бутилката, продължете да я разклащате още 15 секунди, докато вече не виждате праха вътре в бутилката. • Не разклащайте бутилката за повече от 2 минути общо време. • Проверете бутилката, за да се уверите, че прахът вече не се вижда. • Ако все още виждате прах в бутилката, свържете се с лекаря или с фармацевт и поискайте нова бутилка.	 Не е добре Добре
Стъпка 10. Обърнете бутилката отново с дъното нагоре и я разклатете за 30 секунди. • Поставете бутилката върху равна, чиста работна повърхност. • Свалете капачката и проверете дали в гърлото на бутилката няма останали твърди частици. • Ако видите твърди частици в гърлото на бутилката, затворете отново бутилката, обърнете я с дъното нагоре и я разклатете за още 15 секунди. • Оставете бутилката да престои 60 секунди, за да може по-голямата част от пияната да се слегне.	 30 секунди Оставете бутилката да престои 60 секунди

Забележка: Разпенването в бутилката ще намали количеството Ojemda перорална суспензия.	
Стъпка 11. Отворете бутилката, като натиснете силно капачката надолу и я завъртите наляво (обратно на часовниковата стрелка). Не изхвърляйте капачката. Вкарайте стабилно адаптера в бутилката, като го натиснете плътно в горната част на бутилката. Горният ръб на адаптера за бутилка трябва да бъде изравнен с върха на бутилката. Не изваждайте адаптера, след като е поставен в бутилката.	
Стъпка 12. Проверете дозата в милилитри (ml), както е предписана от Вашия лекар. Вземете отново спринцовката за дозиране на перорални форми. Всяко деление върху спринцовката за перорални форми отговаря на 1 ml. Изтеглете въздух в спринцовката за дозиране на перорални форми, като издърпате буталото, докато достигнете предписаната доза. Например, ако предписаната доза е 12 ml, ще изтеглите въздух в спринцовката за перорални форми, като издърпате буталото до маркировката за 12 ml.	
Стъпка 13. Вкарайте върха на спринцовката за перорални форми в адаптера на бутилката. • Върхът на спринцовката за перорални форми трябва да прилегне плътно в отвора на адаптера за бутилката. • Дръжте спринцовката за дозиране на перорални форми прикрепена към бутилката. С поставена спринцовка за перорални форми, като държите бутилката там, където върхът на спринцовката за перорални форми влиза в адаптера на бутилката, разклатете пероралната суспензия за 30 секунди.	
Стъпка 14. Изтласкайте въздуха от спринцовката за перорални форми в бутилката. Задръжте спринцовката за перорални форми на място и обърнете бутилката с дъното нагоре. За да отмерите предписаната доза, дръжте върха на спринцовката за перорални форми насочен нагоре и издърпайте надолу буталото, докато върхът на буталото се изравни с предписаната доза в милилитри.	

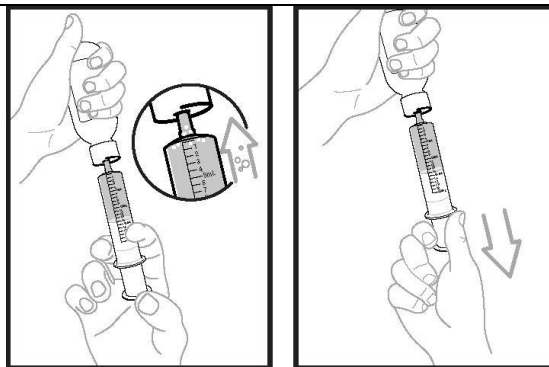
Стъпка 15. Докато спринцовката все още е в бутилката, отстранете всички въздушни мехурчета в спринцовката за перорални форми, като внимателно изтласкате Ojemda обратно в бутилката и след това издърпате буталото отново, за да изтеглите предписаната Ви доза.

Повторете **стъпка 15**, докато видите, че са останали малко или никакви въздушни мехурчета или ако изтеглите грешна доза в спринцовката за дозиране на перорални форми.

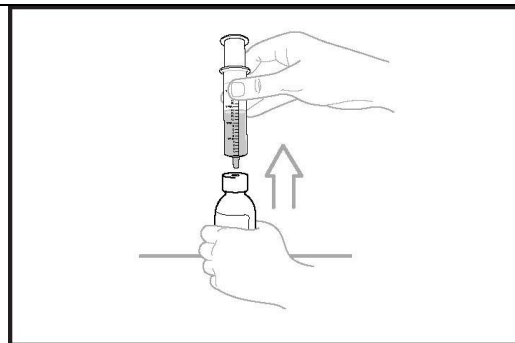
Забележка: Използвайте само до 12 ml Ojemda от всяка приготвена бутилка.

- Ако предписаната доза е по-висока от 12 ml (300 mg), разделете дозата възможно най-равномерно между приготвените бутилки.

- Например, ако дозата е 13 ml, изтеглете 6 ml от първата приготвена бутилка и 7 ml от втората приготвена бутилка.



Стъпка 16: Оставете върха на спринцовката за перорални форми в адаптера на бутилката и внимателно обърнете бутилката в изправено положение. Поставете бутилката отново върху плоската работна повърхност. Бавно извадете върха на спринцовката за перорални форми от адаптера на бутилката, като внимателно я издърпате нагоре. **Не** дръжте спринцовката за перорални форми за буталото, защото буталото може да излезе.



Стъпка 17: Проверете отново, за да се уверите, че горната част на буталото на спринцовката за перорални форми е на делението за предписаната Ви доза в ml. Ако не сте изтеглили правилната предписана доза в ml, повторете **стъпки 15 до 17**.

Ако давате доза Ojemda **през устата**, продължете към **Стъпка 18**.

Ако давате доза Ojemda през сонда за хранене, отидете в **Раздел Б**.

Ojemda **трябва да се приложи в рамките на 15 минути** след приготвяне за употреба.

Стъпка 18. Вашето дете трябва да седи изправено, за да приеме или да му дадете доза Ojemda. Поставете върха на спринцовката за перорални форми в устата, насочена към вътрешната страна на бузата.

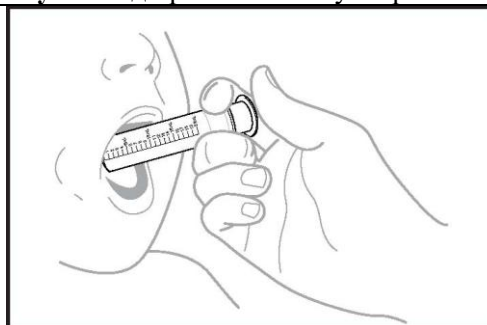
- Бавно изтласкайте лекарството в устата, като натискате буталото надолу.

- **Не** натискайте рязко буталото. Това може да причини задавяне.

- Позволете на детето да преглъща, докато му давате Ojemda. Вашето дете може да пие течности веднага след поглъщане на Ojemda.

- Трябва да дадете цялата доза Ojemda.

- Ако за приготвяне на предписаната Ви доза са необходими 2 бутилки Ojemda, повторете **Раздел А, Стъпки 1 до 18** за втората бутилка.



• Изхвърлете приготвената перорална суспензия Ojemda, ако не е приложена в рамките на 15 минути.	
Стъпка 19: Вижте раздел В за указания относно „Как да изхвърляте използвани бутилки, бутилки с изтекъл срок на годност или неизползвани бутилки Ojemda и спринцовки за перорални форми“	

РАЗДЕЛ Б: ПРИЛОЖЕНИЕ ЧРЕЗ СОНДА ЗА ХРАНЕНЕ
Преди да дадете доза Ojemda перорална суспензия през сонда за хранене, прочетете следната информация и говорете с лекаря на детето, преди да продължите със СТЪПКА 20: • Ojemda може да се дава през сонда за хранене по указание на лекаря. • Използвайте само сонда за хранене с минимален размер 12 French. • Винаги използвайте спринцовката за дозиране на перорални форми от 20 ml (включена в кутията), за да пригответе всяка доза Ojemda в бутилката. • Винаги използвайте спринцовка ENFit 20 ml и адаптер ENFit (нито един от тях не е включен в кутията), за да отмерите и приложите всяка доза Ojemda през сондата за хранене.
Стъпка 20. Промийте сондата за хранене в съответствие с указанията на производителя, преди да дадете доза Ojemda.
Стъпка 21: Следвайте стъпки 1 до 11 в раздел А , за да пригответе Ojemda, като използвате спринцовката за перорални форми от 20 ml. След това следвайте стъпки 12 до 17 в раздел А , за да изтеглите дозата Ojemda на Вашето дете, като използвате спринцовката ENFit и адаптера ENFit.
Стъпка 22: Свържете спринцовката ENFit 20 ml, съдържаща Ojemda, към сондата за хранене.
Стъпка 23: Прилагайте постоянен натиск върху буталото, за да приложите цялата доза Ojemda през сондата за хранене.
Стъпка 24: Промийте сондата за хранене в съответствие с указанията на производителя след всяка доза Ojemda. Ако са необходими 2 бутилки, повторете стъпка 21 и дайте останалата част от дозата веднага.
Стъпка 25: Вижте раздел В за указания относно „Как да изхвърляте използвани бутилки, бутилки с изтекъл срок на годност или неизползвани бутилки Ojemda и спринцовки за перорални форми“

Раздел В: Как да изхвърляте използвани бутилки, бутилки с изтекъл срок на годност или неизползвани бутилки Ojemda и спринцовки за перорални форми
Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.