

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ojemda 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tovorafeniibi.

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranžid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid (pikkusega 16 mm ja laiusel 9 mm), mille ühel küljel on pimeerügis „100“ ja teisel küljel „D101“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ojemda on näidustatud monoteerapiana 6 kuu vanuste ja vanemate laste madalmaliigse glioomi (*low-grade glioma*, LGG) raviks, millel esineb BRAF-i fusioon või ümberkorraldus või BRAF-i V600 mutatsioon, mis on progresseerunud pärast üht või mitut varasemat süsteemset ravi (biomarkeritel põhineva patsientide valiku kohta vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tovorafeniibiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega kvalifitseeritud arst.

Patsientide valik

Enne tovorafeniibi võtmist peab patsientidel olema kinnitatud BRAF-i fusioon või ümberkorraldus või BRAF-i V600 mutatsioon, mida on hinnatud vastava sihtotstarbega CE-märgisega *in vitro* diagnostikavahendi (IVD) abil. Kui CE-märgisega IVD pole kättesaadav, tuleb BRAF-i fusiooni või ümberkorraldust või BRAF-i V600 mutatsiooni hinnata alternatiivse valideeritud analüüsiga.

Annustamine

Tovorafeniibi soovitatav annus kehapindala (*body surface area*, BSA) alusel on 380 mg/m² üks kord nädalas. Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg üks kord nädalas (vt tabel 1).

Ojemdat võib manustada toimeainet kiiresti vabastava tableti kujul (vt tabel 1) või suukaudse suspensioonina (vt tovorafeniibi 25 mg/ml suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet).

Alla 0,3 m² kehapindalaga patsientidele ei ole soovitatavat annust kindlaks määratud.

Tabel 1. Soovitatav annus kehapindala alusel

Kehapindala	Soovitatav annus (üks kord nädalas)
0,30...0,89 m ²	Vt tovorafeniibi suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet
0,90...1,12 m ²	400 mg
1,13...1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Ravi kestus

Ravi tovorafeniibiga tuleb jätkata üks kord nädalas kuni haiguse progresseerumiseni, kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud või hilinenud annused

Kui annus jääb kuni 3 ööpäeva võtmata, tuleb seda manustada niipea kui võimalik ja järgmine annus manustada tavapärasel ajal.

Kui annus jääb rohkem kui 3 ööpäeva võtmata, tuleb unustatud annus vahele jätta ja järgmine annus manustada tavapärasel ajal.

Annuste vahele peab jääma vähemalt 4 ööpäeva.

Oksendamine

Kui oksendamine tekib kohe pärast annuse võtmist, tuleb annus uuesti võtta.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või ravi lõpetada.

Tovorafeniibi tablettide soovitatavad annuse vähendamised kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatav annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

Kehapindala	Esimene annuse vähendamine	Teine annuse vähendamine
0,30...1,12 m ²	Manustage suukaudset suspensiooni üks kord nädalas (vt tovorafeniibi suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet)	Manustage suukaudset suspensiooni üks kord nädalas (vt tovorafeniibi suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet)
1,13...1,39 m ²	400 mg üks kord nädalas	Manustage suukaudset suspensiooni üks kord nädalas (vt tovorafeniibi suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet)
≥ 1,40 m ²	500 mg üks kord nädalas	400 mg üks kord nädalas

Tovorafeniibi kõrvaltoimete korral soovitatavad annuse muudatused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitatav annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

ADR-i raskusaste ^a	Annuse muutmine ^b
<i>Hemorraagia ja kasvajasise hemorraagia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Talumatu 2. raskusaste • 3. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> - Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. - Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> • Mis tahes 4. raskusastme esmakordne esinemine 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> - Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. - Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> • Korduv 4. raskusaste 	Püsiv lõpetamine.
<i>Naha kahjustused, sh valgustundlikkus</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Talumatu 2. raskusaste • 3. või 4. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> - Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. - Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<i>Maksaga seotud toimed</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 3. raskusastme ASAT või ALAT • 3. raskusastme bilirubiin 	Manustamine katkestada. Kui seisund paraneb ≤ 2 . raskusastmeni või ravieelse tasemeni, jätkata järgmiselt. <ul style="list-style-type: none"> - Kui laborianalüüside kõrvalekalded lahenevad 8 päeva jooksul, jätkata sama annusega. - Kui laborianalüüside kõrvalekalded ei lahene 8 päeva jooksul, jätkata vähendatud annusega.
<ul style="list-style-type: none"> • Mis tahes 4. raskusastme esmakordne esinemine 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> - Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. - Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> • Korduv 4. raskusaste 	Püsiv lõpetamine.

ADR-i raskusaste ^a	Annuse muutmine ^b
<i>Teised kõrvaltoimed</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Talumatu 2. raskusaste 3. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> 4. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi lõpetamist.

^aRiikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (National Cancer Institute *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 5.0

^bSoovitavad annuse vähendamised on toodud tabelis 2.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin \leq normi ülempiir [*upper limit of normal*, ULN] ja aspartaadi aminotransferaas [ASAT] $>$ ULN või bilirubiin $>$ $1 \times$ kuni $1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) ei ole annuse kohandamine soovitatav. Tovorafeniibi ei ole uuritud mõõduka (bilirubiin $>$ $1,5 \times$ kuni $3 \times$ üle normi ülempiiri (ULN) ja mis tahes ASAT-i väärtus) või raske (bilirubiin $>$ $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², arvatuna Schwartzi võrrandi või MDRD võrrandi abil) patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Tovorafeniibi ei ole uuritud raske neerupuudulikkusega (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tovorafeniibi kliiniline kogemus lastel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat on piiratud. Tovorafeniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 kuu ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ojemda on suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega ja neid ei tohi närida, lõigata ega purustada.

Ojemdat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Ojemdat tuleb võtta regulaarselt üks kord nädalas ettenähtud ajal.

Ojemdat tuleb lastele manustada täiskasvanu järelevalve all.

Õhukese polümeerikattega tablette ja suukaudse suspensiooni pulbrit võib kasutada vaheldumisi (vt tovorafeniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõtet). Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama või kelle kehapindala on alla 0,9 m², tuleb manustada suukaudne suspensioon (vt tovorafeniibi suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõtet).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajasisene hemorraagia

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud kasvajasisesest hemorraagiast (sh terminid kasvaja hemorraagia ja koljusisene kasvaja hemorraagia) (vt lõik 4.8).

Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada kasvajasisesest hemorraagia riskist ravi ajal tovorafeniibiga. Kasvaja hemorraagia risk võib suureneda antikoagulantide ja trombotsüütide vastase ravi samaaegsel kasutamisel. Rutiinselt tuleb jälgida hemorraagia tunnuseid ja sümptomeid ning hinnata neid kliinilise näidustuse alusel. Hemorraagijuhumite esinemisel tuleb ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

Muud hemorraagijuhumid

Tovorafeniibi võtvatel patsientidel on väga sageli teatatud hemorraagijuhumite esinemisest. Hemorraagia esinemise korral tuleb patsiente ravida kliinilise näidustuse alusel (vt lõik 4.8). Patsiente ja hooldajaid tuleb ravi ajal tovorafeniibiga teavitada hemorraagia riskist. Hemorraagia risk võib suureneda antikoagulantide ja trombotsüütide vastase ravi samaaegsel kasutamisel. Rutiinselt tuleb jälgida hemorraagia tunnuseid ja sümptomeid ning hinnata neid kliinilise näidustuse alusel. Hemorraagijuhumite esinemisel tuleb ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt lõik 4.2).

Toime kasvule

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud kasvukiiruse vähenemisest (vt lõik 4.8). Patsiente ja hooldajaid tuleb ravi ajal tovorafeniibiga teavitada kasvu mõjutavast riskist. Kasvu ja arengut tuleb jälgida enne ravi alustamist, ravi jooksul regulaarselt ning ka pärast ravi lõpetamist tovorafeniibiga.

Maksaga seotud toimed

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud maksaga seotud kõrvaltoimetest, täpsemaltalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni teste, sh ASAT-i, ALAT-i ja bilirubiinisisaldust, tuleb jälgida enne ravi alustamist, 1 kuu pärast ravi alustamist ning rutiinselt ravi ajal tovorafeniibiga. Ravi tuleb katkestada ja paranemise korral uuesti alustada sama või vähendatud annusega või raskusastmest olenevalt püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Naha kahjustused, sh valgustundlikkus

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud lööbest, sh valgustundlikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida uute või süvenenud nahareaktsioonide suhtes. Kliiniliste näidustuste korral tuleb kaaluda dermatoloogi konsultatsiooni ja toetava ravi alustamist. Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada lööbe ning valgustundlikkuse riskist ravi ajal tovorafeniibiga. Ravi ajal tovorafeniibiga on soovitatav kasutada ettevaatusabinõusid ultraviolettkiirguse vastu, näiteks päikesekaitsekreemi (SPF \geq 50), päikeseprille ja/või kaitseriietust. Ravi tuleb katkestada, jätkata vähendatud annusega või püsivalt lõpetada kõrvaltoime raskusastme alusel (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Enne ravi alustamist rasestumisvõimelistel naistel tuleb anda asjakohast nõu tõhusate rasestumisvastaste meetodite kohta. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 28 päeva jooksul pärast tovorafeniibi viimase annuse manustamist kasutama tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit, näiteks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5 ja lõik 4.6). Reproduktiivses eas naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 2 nädala jooksul pärast tovorafeniibi viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid eostamisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) seotud kasvajak

BRAF-i muutusteta NF1 mudelite mittekliiniliste andmete põhjal võib tovorafeniib soodustada kasvaja kasvu NF1-ga seotud kasvajatega patsientidel (vt lõik 5.3). Enne ravi alustamist tovorafeniibiga tuleb kinnitada BRAF-i muutuse olemasolu.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime tovorafeniibile

Tovorafeniib on metaboliseeriva ensüümi CYP2C8 substraat.

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid suurendavad eeldatavasti tovorafeniibi ekspositsiooni selle eritumise mehhanistliku arusaama kohaselt, mis võib suurendada tovorafeniibiga seotud kõrvaltoimete riski (vt lõik 5.2). Tovorafeniibi samaaegset manustamist tugeva või mõõduka CYP2C8 inhibiitoriga (nt gemfibrosiiliga) tuleb vältida.

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 indutseerijad

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 indutseerijad vähendavad eeldatavasti tovorafeniibi ekspositsiooni selle eritumise mehhanistliku arusaama kohaselt, mis võib vähendada tovorafeniibi tõhusust (vt lõik 5.2). Tovorafeniibi samaaegset manustamist tugeva või mõõduka CYP2C8 indutseerijaga (st karbamasepiiniga) tuleb vältida.

Tovorafeniibi toime teistele ravimitele

CYP3A substraadid

Tovorafeniib on CYP3A indutseerija. Tovorafeniibi samaaegne manustamine vähendab eeldatavasti teatud CYP3A substraatide ekspositsiooni, mis võib vähendada nende substraatide tõhusust (vt lõik 5.2). Tovorafeniibi samaaegset manustamist teatud CYP3A substraatidega (nt takroliimus), mille puhul minimaalsed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsiseid ravihäireid, tuleb vältida. Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente jälgida tõhususe kadumise suhtes, välja arvatud juhul, kui CYP3A substraatide ravimi omaduste kokkuvõttes on teisiti soovitatud.

Tovorafeniibi samaaegne manustamine hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (CYP3A substraatidega) võib muuta hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ebatõhusaks (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2). Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite samaaegset manustamist tovorafeniibiga tuleb vältida. Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb koosmanustamise ajal ja 28 päeva jooksul pärast tovorafeniibi ärajätmist kasutada täiendavat tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 substraadid

In vitro andmed näitasid, et tovorafeniib võib indutseerida CYP1A2 ja CYP2B6 ning pärssida CYP2C8 ja CYP2C9. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Tovorafeniibi samaaegsel manustamisel ravimitega, mida metaboliseerivad need ensüümid, on soovitatav asjakohane jälgimine.

Transporterite substraadid

In vitro andmed näitasid, et tovorafeniibil võib olla potentsiaal inhibeerida BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3 ja MATE1, kuid nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Tovorafeniibi manustamisel koos ravimitega, mis on nende transporterite substraadid, on soovitatav asjakohane jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelised naised peavad enne ravi alustamist tovorafeniibiga tegema rasedustesti. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist tovorafeniibiga kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Tovorafeniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust ja kasutada tuleb efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit, näiteks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5). Reproduktiivses eas naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 2 nädala jooksul pärast tovorafeniibi viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid eostamisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Tovorafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Tovorafeniibi ei tohi manustada rasedale, kui just ravist saadav võimalik kasu emale ei kaalu üles võimalikke riske lootele. Rasedaid tuleb nõustada võimaliku riski osas lootele. Kui patsient rasestub tovorafeniibi võtmise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tovorafeniib eritub inimese rinnapiima. Riski rinnapiimatoidul lapsele ei saa välistada, seepärast tuleb imetamine ravi ajal tovorafeniibiga lõpetada ja seda ei tohi jätkata 2 nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tovorafeniibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsete tulemuste põhjal võib tovorafeniib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust ning see ei pruugi olla pöörduv (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tovorafeniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendi võime hindamisel sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi tuleb arvestada patsiendi kliinilise seisundi ja tovorafeniibi kõrvaltoimete profiiliga. Patsiente tuleb teavitada võimalusest, et tovorafeniib võib põhjustada väsimust, mis võib mõjutada neid tegevusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tovorafeniibi ohutusprofiil põhineb ühes kliinilises uuringus (FIREFLY-1, 1. ja 2. rühm) koondatud andmetel 137 patsiendilt vanuses 6 kuud ja vanemad, kellel esines retsidiveerunud või refraktaarne laste LGG, mille korral esines BRAF-i muutus. Ravi mediaankestus oli 22,5 kuud (vahemikus 0,7...32,1 kuud). Ohutuspopulatsiooni näitajad hõlmasid patsiente, kelle mediaanvanus oli 9 aastat (vahemikus 1...24 aastat); 3 (2%) patsienti olid vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat, 93 (68%) patsienti olid vanuses 2 aastat kuni < 12 aastat ja 41 (30%) patsienti olid vanuses > 12 aastat. Kõige sagedamad

kõrvaltoimed olid juuste värvuse muutused (77,4%), vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (62,0%), väsimus (60,6%), aneemia (60,6%), oksendamine (56,2%), hüpofosfateemia (52,6%), peavalu (52,6%), makulopapuloosne lööve (50,4%), palavik (46,7%), kasvupeetus (43,1%), kuiv nahk (40,9%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (38,0%), vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine (38,0%), iiveldus (37,2%), kõhukinnisus (36,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (35,8%), akneformne dermatiit (34,3%), ninaverejooks (32,1%), isutus (29,9%) ja paronühhia (29,9%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid kasvupeetus (6,6%), oksendamine (6,6%) ja kasvaja hemorraagia (5,1%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime, mis viis tovorafeniibi annuse vähendamiseni > 5%-l patsientidest, oli makulopapuloosne lööve (5,1%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni tovorafeniibiga > 5%-l patsientidest, olid palavik (13,9%), makulopapuloosne lööve (10,2%), oksendamine (10,2%), väsimus (5,8%), iiveldus (5,1%), peavalu (5,1%) jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (5,1%).

Kõrvaltoimed, mis viisid ravi püsiva lõpetamiseni tovorafeniibiga enam kui ühel patsiendil, olid kasvupeetus (2,9%) ja kasvaja hemorraagia (2,9%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

FIREFLY-1 uuringus tovorafeniibi monoterapiaga ravitud patsientidel (n = 137) teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klassi järgmise esinemissageduse konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 4: FIREFLY-1 uuringus (n = 137) LGG-ga lastel teatatud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, paronühhia, viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Aneemia ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpoalbumineemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Silmahaigused	
Sage	Belafariit, kuiv silm
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hemorraagia ^b , kasvajasene hemorraagia ^c , õhetus
Seedetrakti häired	
Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu ^d , stomatiit ^e , kõhulahtisus ^f
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve ^g , juuste värvuse muutused, kuiv nahk ^h , akneformne dermatiit ⁱ , sügelus, naha värvuse muutus ^j , alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Kasvupeetus ^k , valu jäsemetes, lihasevalu, liigesevalu
Üldised häired	
Väga sage	Väsimus, palavik, turse ^l
Uuringud	

Väga sage	Vere fosfaadisisalduse vähenemine ^m , vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu langus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, valgeliblede arvu vähenemine
Sage	Eosinofiilia
^a Hõlmab terminit hemoglobiini taseme tõus ^b Hõlmab termineid ninaverejooks, põrutus, igemete veritsus, hematoom, petehhiad, seedetrakti verejooks, veriokse, hematokeesia, seedetrakti alumise osa verejooks, purpur, subduraalne verejooks, tupeverejooks ^c Hõlmab termineid kasvaja verejooks, koljusisene kasvaja verejooks ^d Hõlmab terminit ülakõhuvalu ^e Hõlmab termineid aftoosne haavand, suuhaavandid, huulepõletik, suunurgapõletik, huulehaavandid ^f Hõlmab terminit enterokoliit ^g Hõlmab termineid makulopapuloosne lööve, ekseem, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, pustuloosne lööve, dermatiit, ravimlööve, naha ketendus, bulloosne dermatiit, follikulaarne lööve, makulaarne lööve, sügelev lööve, multiformne erüteem, vesikulaarne lööve ^h Hõlmab termineid lõhenenud huuled, kuivad huuled, kseroderma ⁱ Hõlmab terminit akne ^j Hõlmab termineid naha depigmentatsioon, naha hüperpigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon, melanotsüütiline neevus ^k Hõlmab terminit kasvupeetus ^l Hõlmab termineid näo turse, näo paistetus, periorbitaalne turse, silmade turse, perifeerne turse, perifeerne paistetus, huulte turse, häbemeturse ^m Hõlmab terminit hüpofosfateemia	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kasvajasisene hemorraagia

Uuringus FIREFLY-1 täheldati kasvajasisest hemorraagiat (kasvaja hemorraagiat ja koljusisest kasvaja hemorraagiat) 13,9%-l patsientidest, 3,6%-l patsientidest teatati ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest ja 0,7%-l patsientidest 5. astme kõrvaltoimetest. 2,9%-l patsientidest lõpetati tovorafeniibi manustamine kasvajasisese hemorraagia kõrvaltoimete tõttu püsivalt. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest kuni sümptomite avaldumiseni oli 239,2 päeva (mediaan: 206 päeva; vahemik 23...671 päeva) ja kasvajasisese hemorraagia esmase avaldumise keskmine kestus oli 30,8 päeva (mediaan: 19,5 päeva; vahemik: 1...88 päeva).

Muud hemorraagiajuhtumid

Uuringus FIREFLY-1 täheldati muid hemorraagiajuhtumeid 40,1%-l lastest, kusjuures ≥ 3 . astme juhtumeid esines 2,2%-l. Kõige sagedamast hemorraagiajuhtumist (ninaverejooksust) teatati 32,1%-l patsientidest ja enamik neist oli 1. astme ninaverejooks; ühel patsiendil esines 3. astme ninaverejooks. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest kuni hemorraagia avaldumiseni oli 124,5 päeva (mediaan: 77 päeva; vahemik 4...617 päeva) ja esmase hemorraagia keskmine kestus oli 78,1 päeva (mediaan: 9 päeva; vahemik: 1...428 päeva).

Kasvukiiruse aeglustumine

Kuni 24 kuud tovorafeniibiga ravitud patsientidel täheldati pikkuse Z-skoori vähenemist algväärtusest võrreldes vanuse ja soo järgi sobitatud normatiivsete andmetega, kuigi laste LGG-ga lastel võib eeldada muutusi kasvukiiruses võrreldes vähivabade lastega. Uuringus FIREFLY-1 teatati kasvukiiruse aeglustumisest 44,5%-l 18-aastastest ja noorematest patsientidest. Kasvukiiruse aeglustumine viis annustamise katkestamiseni 5,1%-l patsientidest ja annuse vähendamiseni 2,2%-l patsientidest. Patsientidel, kellel esines kasvukiiruse aeglustumist ja kellel tehti luu vanuse hindamiseks käte röntgeniülesvõtted, ei täheldatud epifüüsi kasvuplaatide enneaegset sulgumist ega luu vanuse tõusu. Kasvukiiruse aeglustumine põhjustas ravi püsiva katkestamise 2,9%-l patsientidest. Pärast ravi katkestamist tovorafeniibiga jälgitud patsientidel täheldati kasvukiiruse taastumist ja Z-skoori suurenemist.

Maksaga seotud toimed

FIREFLY-1 uuringus teatati ALAT-i aktiivsuse suurenemisest 24,8%-l tovorafeniibi võtnud patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemine ilmnas 38%-l tovorafeniibi võtnud patsientidest. ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse ≥ 3 . astme suurenemist täheldati vastavalt 5,8%-l ja 2,9%-l patsientidest. Lisaks teatati 14,6%-l patsientidest bilirubiinisalduse suurenemisest. Keskmine aeg ALAT-i aktiivsuse suurenemiseni oli 215,3 päeva (vahemikus 1...672 päeva), ASAT-i aktiivsuse suurenemiseni 123,4 päeva (vahemikus 12...813 päeva) ja bilirubiinisalduse suurenemiseni 79,6 päeva (vahemikus 13...645 päeva). ALAT-i aktiivsuse suurenemist, mis viis ravi katkestamiseni, esines 5,1%-l patsientidest, ja annuse vähendamiseni 1,5%-l patsientidest, ning ASAT-i aktiivsuse suurenemist, mis viis ravi katkestamiseni, esines 2,9%-l patsientidest, ja annuse vähendamiseni 0,7%-l patsientidest. 0,7%-l patsientidest ilmnas bilirubiinisalduse suurenemist, mis viis annustamise katkestamiseni, kusjuures ühelgi patsiendil ei olnud vaja annust vähendada.

Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres

Uuringus FIREFLY-1 teatas 62,0% patsientidest vere kreatiinfosfokinaasi (*creatine phosphokinase* CPK) aktiivsuse suurenemisest. 12,4% patsientidest teatas ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest. Ükski kõrvaltoime ei olnud tõsine. Neist, kes teatasid kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemisest, teatas enamik (61,2%) sellest esimese 4 nädala jooksul pärast tovorafeniibiga alustamist. Mõnel patsiendil esines mitu episoodi. Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu tuli 3,6%-l patsientidest annustamine katkestada. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest kuni aktiivsuse suurenemiseni oli 98,5 päeva (mediaan: 29 päeva; vahemik: 4...701 päeva). Kõrvaltoime esmase esinemise keskmine kestus oli 238,4 päeva (mediaan: 122 päeva; vahemik: 8...926 päeva).

Aneemia

Uuringus FIREFLY-1 teatati aneemiast 61,3%-l patsientidest. 13,1% patsientidest teatas ≥ 3 . astme aneemiajuhtudest. Enamik neist patsientidest (54,8%) teatas aneemiast 60 päeva jooksul pärast ravi alustamist tovorafeniibiga. Ühel patsiendil tekkis tõsine aneemia. Ükski patsient ei lõpetanud ravi aneemia tõttu; 2,2% patsientidest teatas aneemiast, mis vajab annuse katkestamist või muutmist. Keskmine aeg aneemia tekkeni alates ravi alustamisest tovorafeniibiga oli 107,4 päeva (mediaan: 57 päeva; vahemik 8...737 päeva). Aneemia esmase tekke keskmine kestus oli 207,1 päeva (mediaan: 89,5 päeva; vahemik 1...826 päeva).

Naha kahjustus, sh valgustundlikkus

Uuringus FIREFLY-1 esines lööbe 83,2%-l patsientidest. Enamik lööbe juhtudest olid kerged, ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest teatati 12,4%-l patsientidest. Lööve põhjustas annuse katkestamise 16,1%-l patsientidest ja annuse vähendamise 8,8%-l patsientidest ning 1 (0,7%) patsient lõpetas ravi sügeleva lööbe tõttu. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest lööbe tekkimiseni oli 87,6 päeva (mediaan: 14,5 päeva; vahemik 1...617päeva) ja lööbe esmakordse esinemise keskmine kestus oli 103 päeva (mediaan: 43 päeva; vahemik: 1...777 päeva). Valgustundlikkus tekkis 14,6%-l patsientidest, sh ühel patsiendil (0,7%) esines 3. astme kõrvaltoime, mis põhjustas ühel patsiendil (0,7%) annustamise katkestamise ning ühel patsiendil (0,7%) ravi lõpetamise.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Andmed tovorafeniibi üleannustamise kohta puuduvad. Üleannustamise korral tuleb tovorafeniibi manustamine katkestada ja patsienti ravida toetavalt koos vajaliku asjakohase jälgimisega. Kuna tovorafeniib seondub ulatuslikult plasmavalkudega, on hemodialüüs tovorafeniibi üleannustamise ravis tõenäoliselt ebaefektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, B-Raf seriin-treoniinkinaasi (BRAF) inhibiitorid, ATC-kood: L01EC04

Toimemehhanism

Tovorafeniib on kesknärvisüsteemi (KNS) tungiv selektiivne väikesemolekuline II tüüpi RAF-kinaasi inhibiitor, mis inhibeerib mutantsset BRAF V600E-d, metsiktüüpi BRAF-i ja metsiktüüpi CRAF kinaase, sealhulgas RAF monomeere ja dimeere ning BRAF fusiooni, pärssides mitogeeni aktiveeritud proteiinkinaasi (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) raja aktivatsiooni (vt lõik 5.3).

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Soovitava tovorafeniibi suukaudse annuse 380 mg/m² üks kord nädalas (mitte üle 600 mg) manustamise korral ei täheldatud QT-intervalli keskmist pikenemist > 20 millisekundi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tovorafeniibi tõhusust hinnati 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel mitmekeskuselises avatud ühe rühmaga kliinilises uuringus (FIREFLY-1 [1. rühm]). Uuringusse kaasatud patsientidel (n = 76) vanuses 6 kuud kuni 25 aastat pidi olema retsidiveerunud või refraktaarne laste kõrgelt diferentseerunud glioom (LGG), millega kaasnes kohalike laborianalüüside põhjal aktiveeriv BRAF-i muutus. Patsientidel pidi olema ka vähemalt üks mõõdetav kahjustus RANO 2010 kriteeriumide alusel. Kõik patsiendid olid saanud vähemalt ühe eelneva süsteemse ravikuuri ja neil olid dokumenteeritud radiograafiliselt kinnitatud progresseerumise tunnused. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel esinesid kasvajakad, millega kaasnes täiendavaid aktiveerivaid molekulaarseid muutusi (nt IDH1/2 mutatsioonid, FGFR-mutatsioonid), või patsiendid, kellel oli teadaolev või kahtlustatav 1. tüüpi neurofibromatoosi (NF1) diagnoos.

Patsiendid said tovorafeniibi suu kaudu ligikaudu 420 mg/m² üks kord nädalas (vahemikus 290...476 mg/m², 0,76...1,25 korda suurem annus soovitatavast annusest) olenevalt kehapindalast, maksimaalne annus oli 600 mg kuni haiguse progresseerumiseni, kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Kasvajad hinnati iga 12 nädala järel.

Peamine tõhususe tulemusnäitaja oli patsientide üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mida hinnati sõltumatu hindamise abil RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*, ravivastuse hindamine neuro-onkoloogias madalalt diferentseerunud glioomi korral) ja RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*, ravivastuse hindamine laste neuro-onkoloogias) kriteeriumide alusel. Täiendavad tõhususe tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, ravivastuse saavutamise aeg, üldine ravivastuse määr ja progressioonivaba elumus (*progression-free survival*, PFS), mis määrati sõltumatu hinnangu abil RANO-LGG (2011) kriteeriumide alusel.

Mediaanvanus oli 8,5 aastat (vahemikus 2...21 aastat); 14 patsienti olid alla 6-aastased, 42 vanuses 6...12 aastat, 15 vanuses 12...16 aastat ning 6 patsienti olid üle 16 aasta ja alla 25 aasta vanad; 53% olid mehed; 61% olid valgenahalised ja 93%-l oli Karnofsky/Lansky sooritusvõime 80...100.

Patsiendid said eelnevalt mediaanselt kolm süsteemset ravikuuri (vahemik: 1...9), sealhulgas 22%, 26%, 21% ja 30% said vastavalt 1, 2, 3 ja > 3 eelnevat süsteemset ravikuuri. Kõige sagedamad varasemad süsteemsed ravimeetodid olid keemiaravi režiimid (karboplatiin ja vinkristiin). 46 patsienti (60%) olid eelnevalt saanud ravi MAP-kinaasi raja inhibiitoriga. Kõige sagedamad kasvaja asukohad olid nägemisnärvi rada (51%), sügavad keskjoone struktuurid (12%), ajutüvi (8%), väikeaju (7%) ja ajupoolkera (5%). 63 patsiendil (83%) oli BRAF-i fusioon või ümberkorraldus ja 13 patsiendil (17%) oli V600 mutatsioon.

Ravi mediaankestus oli 23,7 kuud (vahemikus 0,7...32,1 kuud).

Uuringuplaani kohaselt võisid patsiendid pärast 26 ravitsükli / 24 ravikuu läbimist ja uurija äranägemisel jääda ka valikulisele ravimivabale perioodile: 43% (33/76) patsientidest olid ravimivabas

perioodis, 14% (11/76) patsientidest jätkasid ravi. Ravimivabale perioodile jäänud patsientidest said 3 patsienti (9,1%) korduvat ravi tovorafeniibiga pärast haiguse progresseerumise kliinilisi või radiograafilisi tunnuseid.

Sõltumatu ülevaate põhjal RANO HGG kriteeriumide alusel oli 69 hinnatavast patsiendist objektiivse ravivastuse määr 71,0% (58,8; 81,3; 95% CI), kusjuures 23,2%-l patsientidest oli täielik ravivastus, 47,8%-l osaline ravivastus ja 21,7%-l stabiilne haigus. Ravivastuse mediaanne kestus oli 19,7 kuud (95% CI: 13,7; NE [ei ole hinnatav]).

RAPNO LGG-l põhinevad efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Tõhususe tulemused põhinevad FIREFLY-1 (1. rühma) sõltumatul ülevaatel.

Tõhususe parameeter	RAPNO-LGG N = 76*
Üldine ravivastuse määr	
ORR (CR + PR + MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Parim üldine ravivastus	
Täielik ravivastus (<i>Complete response</i> , CR), n (%)	0 (0)
Osaline ravivastus (<i>Partial response</i> , PR), n (%)	29 (38,2%)
Vähene ravivastus (<i>Minor response</i> , MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabiilne haigusseisund (<i>Stable disease</i> , SD), n (%)	22 (28,9%)
Haiguse progresseerumine (<i>Progressive disease</i> , PD), n (%)	13 (17,1)
Ravivastuse kestus (DoR)	
Mediaan (95% CI) ^b , kuud	18,0 (12,0; 22,8)
DoR-i määr \geq 12 kuud (95% CI) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
DoR-i määr \geq 24 kuud (95% CI) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Lühendid: RANO-HGG = ravivastuse hindamine neuro-onkoloogias madalalt diferentseerunud glioomi korral (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*); CI = usaldusvahemik.

*Vähemalt üks mõõdetav kahjustus algtasemel asjakohaste kuvamiskriteeriumide alusel, mis põhinevad RAPNO-LGG ja RANO-HGG kriteeriumidel.

^aClopperi-Pearsoni täpse usaldusvahemiku põhjal.

^bPõhineb Kaplani-Meieri hinnangul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ojemdaga läbi viidud FIREFLY-2 uuringu tulemused kuni 2030. aasta juulini laste ühe või mõne alarühma kohta laste kõrgelt diferentseerunud glioomi ravis (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaat on saanud müügiluba tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda ravimi omaduste kokkuvõtet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tovorafeniibi farmakokineetilised parameetrid on esitatud keskmisena (CV%), kui pole teisiti märgitud. Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal on tovorafeniibi maksimaalne tasakaalukontsentratsioon (C_{max}) 6,9 µg/ml (23%) ja kontsentratsiooni-aja kõveraallane pindala (*area under the concentration-time curve*, AUC) 508 µg·h/ml (31%). Tovorafeniibi tasakaalukontsentratsiooni saavutamise aeg on 12 päeva (33%). Tovorafeniibi ekspositsioon suureneb annusega proportsionaalselt. Kliiniliselt olulist tovorafeniibi akumulatsioonist ei toimu.

Imendumine

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilise uuringu põhjal on tovorafeniibi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanne (minimaalne, maksimaalne) aeg (T_{max}) 3 tundi (1,5; 4 tundi) pärast ühekordse annuse manustamist tablettide või suukaudse suspensioonina.

Toidu mõju

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilise uuringu põhjal ei täheldatud tovorafeniibi C_{max} -i ja AUC osas kliiniliselt olulisi erinevusi pärast tablettide manustamist koos rasvarikka toidukorraga (ligikaudu 859 kalorit, 54% rasva) võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid T_{max} pikenes 6,5 tunnini.

Jaotumine

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal on tovorafeniibi jaotusruumala 60 l/m² (23%). Tovorafeniib seondub inimese plasmavalkudega *in vitro* 97,5% ulatuses. Tovorafeniib seondub tugevalt albumiinvalguga (~95%) ning mõõdukalt alfa-1-happe glükoproteiiniga (AAG) (~42%).

Biotransformatsioon

Tovorafeniibi metaboliseerivad peamiselt aldehüüdoksüdaas ja CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 ja CYP2C19 metaboliseerivad tovorafeniibi vähesel määral.

Ravimite koostoimeuuringud

In vitro uuringud

CYP450 ensüümid: tovorafeniib inhibeerib CYP2C8-t, CYP2C9-t, CYP2C19-t ja CYP3A-d, kuid ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6-t ega CYP2D6-t. Tovorafeniib indutseerib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP3A-d, CYP2C8-t, CYP1A2, CYP2B6-t, CYP2C9-t ja CYP2C19-t.

Transportersüsteemid: tovorafeniib ei ole rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OATP1B1 ega OATP1B3 substraat. Tovorafeniibi ei ole hinnatud OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ega OCT2 substraadina. Tovorafeniib inhibeerib potentsiaalselt BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3 ja MATE1 kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

Eritumine

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal on tovorafeniibi terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 56 tundi (33%) ja näiv kliirens 0,7 l/h/m² (31%). Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus leiti pärast radioaktiivselt märgistatud tovorafeniibi ühekordset suukaudset annust 66,1% radioaktiivselt märgistatud annusest roojast (8,6% muutumatul kujul) ja 28,7% annusest uriinist (0,2% muutumatul kujul).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal ei täheldatud tovorafeniibi farmakokineetikas vanuse (vahemik: 1...94 aastat) põhjal kliiniliselt olulisi erinevusi. 11 kuu kuni 17 aasta vanustel lastel olid C_{max} ja AUC sama annuse manustamise järel kehapindala kohta täiskasvanutel täheldatud väärtuste vahemikus.

Neerukahjustusega patsiendid

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal ei täheldatud kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², arvutatuna Schwartzi võrrandi või MDRD võrrandi abil) patsientidel tovorafeniibi kliiniliselt olulisi erinevusi. Tovorafeniibi ei ole uuritud raske neerukahjustusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel.

Maksakahjustusega patsiendid

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal ei täheldatud kerge maksakahjustusega patsientidel tovorafeniibi kliiniliselt olulisi erinevusi [bilirubiin \leq normi ülempiir (ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) > ULN või bilirubiin > 1 kuni $1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus]. Tovorafeniibi ei ole uuritud mõõduka (bilirubiin > $1,5 \times$ kuni $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) patsientidel (vt lõik 4.2).

Rass

Rassi (valge, must, aasia päritolu) põhjal ei täheldatud tovorafeniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Sugu

Soo põhjal ei täheldatud tovorafeniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Tovorafeniibi ekspositsioon on seotud laste vanusele vastava pikkuse Z-skoori vähenemisega. Ravi ajal tovorafeniibiga püsib vanusele vastava pikkuse vähenemise risk. Suurem tovorafeniibi ekspositsioon oli seotud suurenenud riskiga kõrvaltoimete, näiteks nahalööbe ja maksaensüümide (ASAT ja ALAT) aktiivsuse suurenemise tekkeks (vt lõik 4.8). RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma* – ravivastuse hindamine laste neuro-onkoloogias kõrgelt diferentseerunud glioomi korral) põhjal arvutatud üldise ravivastuse määra ja ekspositsiooni seos ei olnud annusevahemikus 290...476 mg/m² (0,76...1,25 korda suurem soovitatavast annusest) kliiniliselt oluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

In vitro suurendas tovorafeniib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ekstratsellulaarse signaal-reguleeritud kinaasi (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK) fosforüülimist I tüüpi neurofibromatoosi funktsioonikaotusega (NF1-LOF) rakkudes, mis viitab MAP-kinaasi raja aktiveerimisele, mitte inhibeerimisele. BRAF-i muutusteta pleksiformse neurofibroomi NF1 geneetiliselt muundatud hiiremudelid ei olnud tovorafeniibil kasvavastast aktiivsust (vt lõik 4.4). Kuigi see ei olnud statistiliselt oluline, täheldati kasvaja mahu suurenemist kahel hiirel 12-st (ligikaudu 17%).

hERG-ga transfekteeritud HEK293 rakkudes oli hERG kanal inhibeeritud, mis viitab QT-intervalli pikendamise võimalusele. Poolmaksimaalne inhibeeriv kontsentratsioon oli 8,9 μ M, mis on 32 korda kõrgem kui täiskasvanute kliiniline plasma seondumata kontsentratsioon.

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustega sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised. Tovorafeniib ei olnud kantserogeenne 26-nädalases (või 6-kuulises) uuringus transgeensete hiirtega, kelle ekspositsioon oli ligikaudu 0,6 korda suurem kui inimesel soovitatava annuse korral saavutatav ekspositsioon (AUC). *In vitro* ja *in vivo* uuringute põhjal ei peeta tovorafeniibi kliiniliselt oluliste annuste korral genotoksiliseks.

Rottidel läbi viidud esialgses embrüofetaalse arengu uuringus täheldati kõigil emasloomadel täielikku pesakonna kaotust varajase resorptsiooni tõttu annuse korral, mis oli madalam inimesele soovitatavast annusest. Seetõttu ei olnud edasiseks uurimiseks loodet ja see selgitab edasiste arengu-uuringute (kesksete embrüofetaalse arengu uuringute ning sünnieelse ja -järgse arengu uuringu) puudumist. Emaste rottidega tehtud viljakuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus vähendas tovorafeniib tiinuste, kollaskehade ja elusate embrüote arvu ning suurendas implantatsioonijärgseid kaotusi annuste juures, mis vastasid AUC põhjal ligikaudu 0,8-kordsele inimese ekspositsioonile soovitatava annuse juures

Kuni 3-kuulistes korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes rottidel täheldati emastel rottidel tovorafeniibiga seotud leidudena pöörduvat tupe limaskestast paksuse suurenemist, kollaskehade hemorraagiade suuruse ja/või arvu suurenemist ning verejooksu ning pöördumatuid tsüstilisi folliikuleid, kollaskeha vähenemist ja munasarjades interstitsiaalsete rakkude hüperplaasiat annuste korral, mis olid AUC põhjal ligikaudu 0,4-kordsed inimesel soovitatava annuse korral. Isastel rottidel vähendas tovorafeniib munandimanuste ja munandite massi, mis korreleerus munandite pöörduva tubulaarse degeneratsiooni/atroofiaga ja munandimanuste sperma hulga vähenemisega annustes, mis olid AUC põhjal ligikaudu 0,3-kordsed inimesel soovitatava annuse korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti koostis

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Kopovidoon

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

Mikrokristalliline tselluloos

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Makrogool

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ojemdat turustatakse polüvinüülkloriidist (PVC) ja alumiiniumfooliumist PCTFE-ga lamineeritud blistrites, mis sisaldavad 4, 5 või 6 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on 16, 20 või 24 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ojemda 25 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel Ojemdat sisaldab 300 mg tovorafeniibi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 12 ml suukaudset suspensiooni tovorafeniibi kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber
Valge kuni valkjas pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ojemda on näidustatud monoteerapiana 6 kuu vanuste ja vanemate laste madalmaliigse glioomi (*low-grade glioma*, LGG) raviks, millel esineb BRAF-i fusioon või ümberkorraldus või BRAF-i V600 mutatsioon, mis on progresseerunud pärast üht või mitut varasemat süsteemset ravi (biomarkeritel põhineva patsientide valiku kohta vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tovorafeniibiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamise kogemusega kvalifitseeritud arst.

Patsientide valik

Enne tovorafeniibi võtmist peab patsientidel olema kinnitatud BRAF-i fusioon või ümberkorraldus või BRAF-i V600 mutatsioon, mida on hinnatud vastava sihtotstarbega CE-märgisega *in vitro* diagnostikavahendi (IVD) abil. Kui CE-märgisega IVD pole kättesaadav, tuleb BRAF-i fusiooni või ümberkorraldust või BRAF-i V600 mutatsiooni hinnata alternatiivse valideeritud analüüsiga.

Annustamine

Tovorafeniibi soovitatav annus kehapindala (*body surface area*, BSA) alusel on 380 mg/m² üks kord nädalas. Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg üks kord nädalas (vt tabel 1).

Tovorafeniibi võib manustada suukaudse suspensioonina (vt tabel 1) või toimeainet kiiresti vabastava tabletina (vt tovorafeniibi 100 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet). Alla 0,3 m² kehapindalaga patsientidele ei ole soovitatavat annust kindlaks määratud.

Tabel 1. Soovitatav annus kehapindala alusel

Kehapindala	Annuse maht*	Soovitatav annus (üks kord nädalas)
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

*Maksimaalne annus pudeli kohta on 300 mg (12 ml).

Ravi keetus

Ravi tovorafeniibiga tuleb jätkata üks kord nädalas kuni haiguse progresseerumiseni, kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Vahelejäänud või hilinenud annused

Kui annus jääb kuni 3 ööpäeva võtmata, tuleb seda manustada niipea kui võimalik ja järgmine annus manustada tavapärasel ajal.

Kui annus jääb rohkem kui 3 ööpäeva võtmata, tuleb unustatud annus vahele jätta ja järgmine annus manustada tavapärasel ajal.

Annuste vahele peab jääma vähemalt 4 ööpäeva.

Oksendamine

Kui oksendamine tekib kohe pärast annuse võtmist, tuleb annus uuesti võtta.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või ravi lõpetada.

Tovorafeniibi tablettide soovitatavad annuse vähendamised kõrvaltoimete korral on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Soovitatav annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

Kehapindala	Esimene annuse vähendamine		Teine annuse vähendamine	
	Maht	Annus	Maht	Annus
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

Tovorafenibi kõrvaltoimete korral soovitatavad annuse muudatused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Soovitatav annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

ADR-i raskusaste ^a	Annuse muutmine ^b
<i>Hemorraagia ja kasvajasise hemorraagia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Talumatu 2. raskusaste 3. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> Mis tahes 4. raskusastme esmakordne esinemine 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> Korduv 4. raskusaste 	Püsiv lõpetamine.
<i>Naha kahjustused, sh valgustundlikkus</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Talumatu 2. raskusaste 3. või 4. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi lõpetamist.
<i>Maksaga seotud toimed</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 3. raskusastme ASAT või ALAT 3. raskusastme bilirubiin 	Manustamine katkestada. Kui paranemine on ≤ 2 . raskusastmeni või algtasemeni, jätkake järgmiselt: <ul style="list-style-type: none"> Kui laborianalüüside kõrvalekalded lahenevad 8 päeva jooksul, jätkata sama annusega. Kui laborianalüüside kõrvalekalded ei lahene 8 päeva jooksul, jätkata vähendatud annusega.
<ul style="list-style-type: none"> Mis tahes 4. raskusastme esmakordne esinemine 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> Korduv 4. raskusaste 	Püsiv lõpetamine.
<i>Teised kõrvaltoimed</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Talumatu 2. raskusaste 3. raskusaste 	Manustamine katkestada. <ul style="list-style-type: none"> Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi püsivat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> 4. raskusaste 	Manustamine katkestada.

	<ul style="list-style-type: none"> - Kui seisund paraneb 0...1. raskusastmeni, jätkata vähendatud annusega. - Kui paranemist ei toimu, kaaluda ravi lõpetamist.
--	---

^aRiikliku vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumid (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 5.0

^bSoovitavad annuse vähendamised on toodud tabelis 2.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin \leq normi ülempiir [*upper limit of normal*, ULN] ja aspartaadi aminotransferaas [ASAT] $>$ ULN või bilirubiin $>$ $1 \times$ kuni $1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) ei ole annuse kohandamine soovitatav. Tovorafeniibi ei ole uuritud mõõduka (bilirubiin $>$ $1,5 \times$ kuni $3 \times$ üle normi ülempiiri (ULN) ja mis tahes ASAT-i väärtus) või raske (bilirubiin $>$ $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², arvatuna Schwartzi võrrandi või MDRD võrrandi abil) patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Tovorafeniibi ei ole uuritud raske neerupuudulikkusega (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Tovorafeniibi kliiniline kogemus lastel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat on piiratud. Tovorafeniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 kuu ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ojemda on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Kui patsient ei ole võimeline neelama ja tal on nasogastraalsond, võib Ojemda suukaudset suspensiooni manustada sondi kaudu.

Ojemdat võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2) ning seda tuleb võtta regulaarselt üks kord nädalas ettenähtud ajal.

Ojemdat tuleb lastele manustada täiskasvanu järelevalve all.

Ojemda suukaudse suspensiooni pulber tuleb enne manustamist muuta manustamiskõlblikuks (vt lõik 6.6). Enne suukaudse suspensiooni esmakordset kasutamist tuleb hooldajatele (ja vajaduse korral ka patsientidele) anda juhiseid Ojemda õige valmistamise, annuse ja manustamise kohta.

Suukaudse suspensiooni pulbri valmistamise ja manustamise üksikasjalikud juhised on esitatud lõigus 6.6 ja pakendi infolehe lõpus.

Suukaudse suspensiooni pulbrit ja õhukese polümeerikattega tablette võib kasutada vaheldumisi (vt tovorafeniibi 100 mg õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet). Patsientidele, kes ei ole võimelised neelama või kelle kehapiindala on alla 0,9 m², tuleb anda suukaudset suspensiooni.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajasisene hemorraagia

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud kasvajasisesest hemorraagiast (sh terminid kasvaja hemorraagia ja koljusisene kasvaja hemorraagia) (vt lõik 4.8). Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada kasvajasisesest hemorraagia riskist ravi ajal tovorafeniibiga. Kasvaja hemorraagia risk võib suurenedada antikoagulantide ja trombotsüütide vastase ravi samaaegsel kasutamisel. Rutiinselt tuleb jälgida hemorraagia tunnuseid ja sümptomeid ning hinnata neid kliinilise näidustuse alusel. Hemorraagiajuhtumite esinemisel tuleb ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

Muud hemorraagiajuhtumid

Tovorafeniibi võtvatel patsientidel on väga sageli teatatud hemorraagiajuhtumite esinemisest. Hemorraagia esinemise korral tuleb patsiente ja hooldajaid teavitada hemorraagia riskist. Hemorraagia risk võib suurenedada antikoagulantide ja trombotsüütide vastase ravi samaaegsel kasutamisel. Rutiinselt tuleb jälgida hemorraagia tunnuseid ja sümptomeid ning hinnata neid kliinilise näidustuse alusel. Hemorraagiajuhtumite esinemisel tuleb ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

Toime kasvule

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud kasvukiiruse vähenemisest (vt lõik 4.8). Patsiente ja hooldajaid tuleb ravi ajal tovorafeniibiga teavitada kasvu mõjutavast riskist. Kasvu ja arengut tuleb jälgida enne ravi alustamist, ravi jooksul regulaarselt ning ka pärast ravi lõpetamist tovorafeniibiga.

Maksaga seotud toimed

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud maksaga seotud kõrvaltoimetest, täpsemaltalaniini aminotransferaasi (ALAT), aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.8). ASAT-i, ALAT-i, bilirubiinisaldust ja maksafunktsiooni tuleb jälgida enne ravi alustamist, 1 kuu pärast ravi alustamist ning rutiinselt ravi ajal tovorafeniibiga. Ravi tuleb katkestada ja paranemise korral uuesti alustada sama või vähendatud annusega või raskusastmest olenevalt tovorafeniibi kasutamine püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

Naha kahjustused, sh valgustundlikkus

Tovorafeniibiga ravitavatel patsientidel on väga sageli teatatud lööbest, sh valgustundlikkuse juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida uute või süvenenud nahareaktsioonide suhtes. Kliiniliste näidustuste korral tuleb kaaluda dermatoloogi konsultatsiooni ja toetava ravi alustamist. Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada lööbe ning valgustundlikkuse riskist ravi ajal tovorafeniibiga. Ravi ajal tovorafeniibiga on soovitatav kasutada ettevaatusabinõusid ultraviolettkiirguse vastu, näiteks päikesekaitsekreemi (SPF \geq 50), päikeseprille ja/või kaitseriietust. Ravi tuleb katkestada, jätkata vähendatud annusega või püsivalt lõpetada kõrvaltoime raskusastme alusel (vt lõik 4.2 ja lõik 4.8).

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Enne ravi alustamist rasestumisvõimelistel naistel tuleb anda asjakohast nõu tõhusate rasestumisvastaste meetodite kohta. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 28 päeva jooksul pärast tovorafeniibi viimase annuse manustamist kasutama tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit, näiteks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5 ja lõik 4.6). Reproduktiivses eas naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 2 nädala jooksul pärast tovorafeniibi viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid eostamisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

1. tüüpi neurofibromatoosiga (NF1) seotud kasvajakasv

BRAF-i muutusteta NF1 mudelite mittekliiniliste andmete põhjal võib tovorafeniib soodustada kasvaja kasvu NF1-ga seotud kasvajatega patsientidel. (vt lõik 5.3). Enne ravi alustamist tovorafeniibiga tuleb kinnitada BRAF-i muutuse olemasolu.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi pudelis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime tovorafeniibile

Tovorafeniib on metaboliseeriva ensüümi CYP2C8 substraat.

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 inhibiitorid suurendavad eeldatavasti tovorafeniibi ekspositsiooni selle eritumise mehhanistliku arusaama kohaselt, mis võib suurendada tovorafeniibiga seotud kõrvaltoimete riski (vt lõik 5.2). Tovorafeniibi samaaegset manustamist tugeva või mõõduka CYP2C8 inhibiitoriga (nt gemfibrosiiliga) tuleb vältida.

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 indutseerijad

Tugevad või mõõdukad CYP2C8 indutseerijad vähendavad eeldatavasti tovorafeniibi ekspositsiooni selle eritumise mehhanistliku arusaama kohaselt, mis võib vähendada tovorafeniibi tõhusust (vt lõik 5.2). Tovorafeniibi samaaegset manustamist tugeva või mõõduka CYP2C8 indutseerijaga (st karbamasepiiniga) tuleb vältida.

Tovorafeniibi toime teistele ravimitele

CYP3A substraadid

Tovorafeniib on CYP3A indutseerija. Tovorafeniibi samaaegne manustamine vähendab eeldatavasti teatud CYP3A substraatide ekspositsiooni, mis võib vähendada nende substraatide tõhusust (vt lõik 5.2). Tovorafeniibi samaaegset manustamist teatud CYP3A substraatidega (nt takroliimus), mille puhul minimaalsed kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsiseid ravihäireid, tuleb vältida. Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente jälgida tõhususe kadumise suhtes, välja arvatud juhul, kui CYP3A substraatide ravimi omaduste kokkuvõttes on teisiti soovitatud.

Tovorafeniibi samaaegne manustamine hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (CYP3A substraatidega) võib muuta hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ebatõhusaks (vt lõigud 4.4, 4.6 ja 5.2). Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite samaaegset manustamist tovorafeniibiga tuleb vältida. Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb koosmanustamise ajal ja 28 päeva jooksul pärast tovorafeniibi ärajätmist kasutada täiendavat tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 substraadid

In vitro andmed näitasid, et tovorafeniib võib indutseerida CYP1A2 ja CYP2B6 ning pärssida CYP2C8 ja CYP2C9. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Tovorafeniibi samaaegsel manustamisel ravimitega, mida metaboliseerivad need ensüümid, on soovitatav asjakohane jälgimine.

Transporterite substraadid

In vitro andmed näitasid, et tovorafeniibil võib olla potentsiaal inhibeerida BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3 ja MATE1-d, kuid nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Tovorafeniibi manustamisel koos ravimitega, mis on nende transporterite substraadid, on soovitatav asjakohane jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon naistel ja meestel

Rasestumisvõimelised naised peavad enne ravi alustamist tovorafeniibiga tegema rasedustesti. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist tovorafeniibiga kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Tovorafeniib võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust ja kasutada tuleb efektiivset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit, näiteks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5). Reproduktiivses eas naispartneritega meespatsiendid peavad ravi ajal tovorafeniibiga ja 2 nädala jooksul pärast tovorafeniibi viimase annuse manustamist kasutama tõhusaid eostamisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Tovorafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Tovorafeniibi ei tohi manustada rasedale, kui just ravist saadav võimalik kasu emale ei kaalu üles võimalikke riske lootele. Rasedaid tuleb nõustada võimaliku riski osas lootele. Kui patsient rasestub tovorafeniibi võtmise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tovorafeniib eritub inimese rinnapiima. Riski rinnapiimatoidul lapsele ei saa välistada, seepärast tuleb imetamine ravi ajal tovorafeniibiga lõpetada ja seda ei tohi jätkata 2 nädala jooksul pärast viimast annust.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tovorafeniibi mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsete tulemuste põhjal võib tovorafeniib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust ning see ei pruugi olla pöörduv (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tovorafeniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendi võime hindamisel sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi tuleb arvestada patsiendi kliinilise seisundi ja tovorafeniibi kõrvaltoimete profiiliga. Patsiente tuleb teavitada võimalusest, et tovorafeniib võib põhjustada väsimust, mis võib mõjutada neid tegevusi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Tovorafeniibi ohutusprofiil põhineb ühes kliinilises uuringus (FIREFLY-1, 1. ja 2. rühm) koondatud andmetel 137 patsiendilt vanuses 6 kuud ja vanemad, kellel esines retsidiveerunud või refraktaarne laste LGG, mille korral esines BRAF-i muutus. Ravi mediaankestus oli 22,5 kuud (vahemikus 0,7...32,1 kuud). Ohutuspopulatsiooni näitajad hõlmasid patsiente, kelle mediaanvanus oli 9 aastat (vahemikus 1...24 aastat); 3 (2%) patsienti olid vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat, 93 (68%) patsienti olid vanuses 2 aastat kuni < 12 aastat ja 41 (30%) patsienti olid vanuses > 12 aastat.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid juuste värvuse muutused (77,4%), vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine (62,0%), väsimus (60,6%), aneemia (60,6%), oksendamine (56,2%), hüpopofosfaemia (52,6%), peavalu (52,6%), makulopapuloosne lööve (50,4%), palavik (46,7%), kasvupeetus (43,1%), kuiv nahk (40,9%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (38,0%), vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine (38,0%), iiveldus (37,2%), kõhukinnisus (36,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (35,8%), akneformne dermatiit (34,3%), ninaverejooks (32,1%), isutus (29,9%) ja paronühhia (29,9%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid kasvupeetus (6,6%), oksendamine (6,6%) ja kasvaja hemorraagia (5,1%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime, mis viis tovorafeniibi annuse vähendamiseni > 5%-l patsientidest, oli makulopapuloosne lööve (5,1%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni tovorafeniibiga > 5%-l patsientidest, olid palavik (13,9%), makulopapuloosne lööve (10,2%), oksendamine (10,2%), väsimus (5,8%), iiveldus (5,1%), peavalu (5,1%) jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (5,1%).

Kõrvaltoimed, mis viisid ravi püsiva lõpetamiseni tovorafeniibiga enam kui ühel patsiendil, olid kasvupeetus (2,9%) ja kasvaja hemorraagia (2,9%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

FIREFLY-1 uuringus tovorafeniibi monoterapiaga ravitud patsientidel (n = 137) teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4. Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klassi järgmise esinemissageduse konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 4: FIREFLY-1 uuringus (n = 137) LGG-ga lastel teatatud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, paronühhia, viirusinfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Aneemia ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüpokaleemia, hüpoalbumineemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Silmahaigused	
Sage	Blefariit, kuiv silm
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hemorraagia ^b , kasvajasisene hemorraagia ^c , õhetus
Seedetrakti häired	
Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus, kõhuvalu ^d , stomatiit ^e , kõhulahtisus ^f
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve ^g , juuste värvuse muutused, kuiv nahk ^h , akneformne dermatiit ⁱ , sügelus, naha värvuse muutus ^j , alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage	Kasvupeetus ^k , valu jäsemetes, lihasevalu, liigesevalu
Üldised häired	
Väga sage	Väsimus, palavik, turse ^l
Uuringud	
Väga sage	Vere fosfaadisisalduse vähenemine ^m , vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu langus,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, lümfotsüütide arvu vähenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, valgeliblede arvu vähenemine.
Sage	Eosinofiilia

^aHõlmab terminit hemoglobiini taseme tõus

^bHõlmab termineid ninaverejooks, põrutus, igemete veritsus, hematoom, petehhiad, seedetrakti verejooks, veriokse, hematokeesia, seedetrakti alumise osa verejooks, purpur, subduraalne verejooks, tupeverejooks

^cHõlmab termineid kasvaja verejooks, koljusisene kasvaja verejooks

^dHõlmab terminit ülakõhuvalu

^eHõlmab termineid aftoosne haavand, suuhaavandid, huulepõletik, suunurgapõletik, huulehaavandid

^fHõlmab terminit enterokoliit

^gHõlmab termineid makulopapuloosne lööve, ekseem, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, pustuloosne lööve, dermatiit, ravimlööve, naha ketendus, bulloosne dermatiit, follikulaarne lööve, makulaarne lööve, sügelev lööve, multiformne erüteem, vesikulaarne lööve

^hHõlmab termineid lõhenenud huuled, kuivad huuled ja kseroderma

ⁱHõlmab terminit akne

^jHõlmab termineid naha depigmentatsioon, naha hüperpigmentatsioon, naha hüpopigmentatsioon, melanotsüütiline neevus

^kHõlmab terminit kasvupeetus

^lHõlmab termineid näo turse, näo paistetuse, periorbitaalne turse, silmade turse, perifeerne turse, perifeerne paistetuse, huulte turse, häbemeturse

^mHõlmab terminit hüpofosfateemia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kasvajasisene hemorraagia

Uuringus FIREFLY-1 täheldati kasvajasisest hemorraagiat (kasvaja hemorraagiat ja koljusisest kasvaja hemorraagiat) 13,9%-l patsientidest, 3,6%-l patsientidest teatati ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest ja 0,7%-l patsientidest 5. astme kõrvaltoimetest. 2,9%-l patsientidest lõpetati tovorafeniibi manustamine kasvajasisese hemorraagia kõrvaltoimete tõttu püsivalt. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest kuni sümptomite avaldumiseni oli 239,2 päeva (mediaan: 206 päeva; vahemik 23...671 päeva) ja kasvajasisese hemorraagia esmase avaldumise keskmine kestus oli 30,8 päeva (mediaan: 19,5 päeva; vahemik: 1...88 päeva).

Muud hemorraagiajuhtumid

Uuringus FIREFLY-1 täheldati hemorraagiajuhtumeid 40,1%-l lastest, kusjuures ≥ 3 . astme juhtumeid esines 2,2%-l. Kõige sagedamast hemorraagiajuhtumist (ninaverejooksust) teatati 32,1%-l patsientidest ja enamik neist olid 1. astme ninaverejooksud; ühel patsiendil esines 3. astme ninaverejooks. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest kuni hemorraagia avaldumiseni oli 124,5 päeva (mediaan: 77 päeva; vahemik 4...617 päeva) ja esmase hemorraagia keskmine kestus oli 78,1 päeva (mediaan: 9 päeva; vahemik: 1...428 päeva).

Kasvukiiruse aeglustumine

Kuni 24 kuud tovorafeniibiga ravitud patsientidel täheldati pikkuse Z-skoori vähenemist algväärtusest võrreldes vanuse ja soo järgi sobitatud normatiivsete andmetega, kuigi laste LGG-ga lastel võib eeldada muutusi kasvukiiruses võrreldes vähivabade lastega. Uuringus FIREFLY-1 teatati kasvukiiruse aeglustumisest 44,5%-l 18-aastastest ja noorematest patsientidest. Kasvukiiruse aeglustumine viis annustamise katkestamiseni 5,1%-l patsientidest ja annuse vähendamiseni 2,2%-l patsientidest. Patsientidel, kellel esines kasvukiiruse aeglustumist ja kellel tehti luu vanuse hindamiseks käte röntgeniülesvõtted, ei täheldatud epifüüsi kasvuplaatide enneaegset sulgumist ega luu vanuse tõusu. Kasvukiiruse aeglustumine põhjustas ravi püsiva katkestamise 2,9%-l patsientidest. Pärast ravi katkestamist tovorafeniibiga jälgitud patsientidel täheldati kasvukiiruse taastumist ja Z-skoori suurenemist.

Maksaga seotud toimed

FIREFLY-1 uuringus teatati ALAT-i aktiivsuse suurenemisest 24,8%-l tovorafeniibi võtnud patsientidest. ASAT-i aktiivsuse suurenemine ilmnis 38%-l tovorafeniibi võtnud patsientidest. ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse ≥ 3 . astme suurenemist täheldati vastavalt 5,8%-l ja 2,9%-l patsientidest. Lisaks teatati 14,6%-l patsientidest bilirubiinisalduse suurenemisest. Keskmine aeg ALAT-i aktiivsuse suurenemiseni oli 215,3 päeva (vahemikus 1...672 päeva), ASAT-i aktiivsuse suurenemiseni 123,4 päeva (vahemikus 12...813 päeva) ja bilirubiinisalduse suurenemiseni 79,6 päeva (vahemikus 13...645 päeva). ALAT-i aktiivsuse suurenemist, mis viis ravi katkestamiseni, esines 5,1%-l

patsientidest, ja annuse vähendamiseni 1,5%-l patsientidest, ning ASAT-i aktiivsuse suurenemist, mis viis ravi katkestamiseni, esines 2,9%-l patsientidest, ja annuse vähendamiseni 0,7%-l patsientidest. 0,7%-l patsientidest ilmnas bilirubiinisalduse suurenemist, mis viis annustamise katkestamiseni, kusjuures ühelgi patsiendil ei olnud vaja annust vähendada.

Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres

Uuringus FIREFLY-1 teatas 62% patsientidest vere kreatiinfosfokinaasi (*creatine phosphokinase* CPK) sisalduse suurenemisest. 12,4% patsientidest teatas ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest. Ükski kõrvaltoime ei olnud tõsine. Neist, kes teatasid kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemisest, teatas enamik (61,2%) sellest esimese 4 nädala jooksul pärast tovorafeniibiga alustamist. Mõnel patsiendil esines mitu episoodi. Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu tuli 3,6%-l patsientidest annustamine katkestada. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest kuni aktiivsuse suurenemiseni oli 98,5 päeva (mediaan: 29 päeva; vahemik: 4...701 päeva). Kõrvaltoime esmase esinemise keskmine kestus oli 238,4 päeva (mediaan: 122 päeva; vahemik: 8...926 päeva).

Aneemia

Uuringus FIREFLY-1 teatati aneemiast 61,3%-l patsientidest. 13,1% patsientidest teatas ≥ 3 . astme aneemiajuhtudest. Enamik neist patsientidest (54,8%) teatas aneemiast 60 päeva jooksul pärast ravi alustamist tovorafeniibiga. Ühel patsiendil tekkis tõsine aneemia. Ükski patsient ei lõpetanud ravi aneemia tõttu; 2,2% patsientidest teatas aneemiast, mis vajab annuse katkestamist või muutmist. Keskmine aeg aneemia tekkeni alates ravi alustamisest tovorafeniibiga oli 107,4 päeva (mediaan: 57 päeva; vahemik 8...737 päeva). Aneemia esmase tekke keskmine kestus oli 207,1 päeva (mediaan: 89,5 päeva; vahemik 1...826 päeva).

Naha kahjustus, sh valgustundlikkus

Uuringus FIREFLY-1 esines lööbe 83,2%-l patsientidest. Enamik lööbe juhtudest olid kerged, ≥ 3 . astme kõrvaltoimetest teatati 12,4%-l patsientidest. Lööbe põhjustas annuse katkestamise 16,1%-l patsientidest ja annuse vähendamise 8,8%-l patsientidest ning 1 (0,7%) patsient lõpetas ravi sügeleva lööbe tõttu. Keskmine aeg tovorafeniibiga ravi alustamisest lööbe tekkimiseni oli 87,6 päeva (mediaan: 14,5 päeva; vahemik 1...617 päeva) ja lööbe esmakordse esinemise keskmine kestus oli 103 päeva (mediaan: 43 päeva; vahemik: 1...777 päeva). Valgustundlikkus tekkis 14,6%-l patsientidest, sh ühel patsiendil (0,7%) esines 3. astme kõrvaltoime, mis põhjustas ühel patsiendil (0,7%) annustamise katkestamise ning ühel patsiendil (0,7%) ravi lõpetamise.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Andmed tovorafeniibi üleannustamise kohta puuduvad. Üleannustamise korral tuleb tovorafeniibi manustamine katkestada ja patsienti ravida toetavalt koos vajaliku asjakohase jälgimisega. Kuna tovorafeniib seondub ulatuslikult plasmavalkudega, on hemodialüüs tovorafeniibi üleannustamise ravis tõenäoliselt ebaefektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakvastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, B-Raf seriin-treoniinkinaasi (BRAF) inhibiitorid, ATC-kood: L01EC04

Toimemehhanism

Tovorafeniib on kesknärvisüsteemi (KNS) tungiv selektiivne väikesemolekuline II tüüpi RAF-kinaasi inhibiitor, mis inhibeerib mutantset BRAF V600E-d, metsiktüüpi BRAF-i ja metsiktüüpi CRAF kinaase, sealhulgas RAF monomeere ja dimeere ning BRAF fusiooni, pärssides mitogeeni aktiveeritud proteiinkinaasi (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) raja aktivatsiooni (vt lõik 5.3).

Farmakodünaamilised toimed

Südamerütmielektrifüsioloogia

Soovitatava tovorafeniibi suukaudse annuse 380 mg/m² üks kord nädalas (mitte üle 600 mg) manustamise korral ei täheldatud QT-intervalli keskmist pikenedust > 20 millisekundi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tovorafeniibi efektiivsust hinnati 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel mitmekeskuselises, avatud, ühe rühmaga kliinilises uuringus (FIREFLY-1 [1. rühm]). Uuringusse kaasatud patsientidel (n = 76) vanuses 6 kuud kuni 25 aastat pidi olema retsidiveerunud või refraktaarne laste kõrgelt diferentseerunud glioom (LGG), millega kaasnes kohalike laborianalüüside põhjal aktiveeriv BRAF-i muutus. Patsientidel pidi olema ka vähemalt üks mõõdetav kahjustus RANO 2010 kriteeriumide alusel. Kõik patsiendid olid saanud vähemalt ühe eelneva süsteemse ravikuuri ja neil olid dokumenteeritud radiograafiliselt kinnitatud progresseerumise tunnused. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel esinesid kasvaja, millega kaasnes täiendavaid aktiveerivaid molekulaarseid muutusi (nt IDH1/2 mutatsioonid, FGFR-mutatsioonid), või patsiendid, kellel oli teadaolev või kahtlustatav 1. tüüpi neurofibromatoosi (NF1) diagnoos.

Patsiendid said tovorafeniibi suu kaudu ligikaudu 420 mg/m² üks kord nädalas (vahemikus 290...476 mg/m², 0,76...1,25 korda suurem annus soovitatavast annusest) olenevalt kehapindalast, maksimaalne annus oli 600 mg kuni haiguse progresseerumiseni, kliinilise kasu kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseneni.

Kasvajad hinnati iga 12 nädala järel.

Peamine tõhususe tulemusnäitaja oli patsientide üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), mida hinnati sõltumatu hindamise abil RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*, ravivastuse hindamine neuro-onkoloogias madalalt diferentseerunud glioomi korral) ja RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*, ravivastuse hindamine laste neuro-onkoloogias) kriteeriumide alusel. Täiendavad tõhususe tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, ravivastuse saavutamise aeg, üldine ravivastuse määr ja progressioonivaba elumiss (progression-free survival, PFS), mis määrati sõltumatu hinnangu abil RANO-LGG (2011) kriteeriumide alusel.

Mediaanvanus oli 8,5 aastat (vahemikus 2...21 aastat); 14 patsienti olid alla 6-aastased, 42 vanuses 6...12 aastat, 15 vanuses 12...16 aastat ning 6 patsienti olid üle 16 aasta ja alla 25 aasta vanad; 53% olid mehed; 61% olid valgenahalised ja 93%-l oli Karnofsky/Lansky sooritusvõime 80...100. Patsiendid said eelnevalt mediaanselt kolm süsteemset ravikuuri (vahemik: 1...9), sealhulgas 22%, 26%, 21% ja 30% said vastavalt 1, 2, 3 ja > 3 eelnevat süsteemset ravikuuri. Kõige sagedamad varasemad süsteemsed ravimeetodid olid keemiaravi režiimid (karboplatiin ja vinkristiin). 46 patsienti (60%) olid eelnevalt saanud ravi MAP-kinaasi raja inhibiitoriga. Kõige sagedamad kasvaja asukohad olid nägemisnärvi rada (51%), sügavad keskjoone struktuurid (12%), ajutüvi (8%), väikeaju (7%) ja ajupoolkera (5%). 63 patsiendil (83%) oli BRAF-i fusioon või ümberkorraldus ja 13 patsiendil (17%) oli V600 mutatsioon.

Ravi mediaankestus oli 23,7 kuud (vahemikus 0,7...32,1 kuud).

Uuringuplaani kohaselt võisid patsiendid pärast 26 ravitsükli / 24 ravikuu läbimist ja uurija äranägemisel jääda ka valikulisele ravimivabale perioodile: 43% (33/76) patsientidest olid ravimivabas perioodis, 14% (11/76) patsientidest jätkasid ravi. Ravimivabale perioodile jäänud patsientidest said 3 patsienti (9,1%) korduvat ravi tovorafeniibiga pärast haiguse progresseerumise kliinilisi või radiograafilisi tunnuseid. Sõltumatu ülevaate põhjal RANO HGG kriteeriumide alusel oli 69 hinnatavast patsiendist objektiivse ravivastuse määr 71,0% (58,8; 81,3; 95% CI), kusjuures 23,2%-l patsientidest oli täielik ravivastus, 47,8%-l osaline ravivastus ja 21,7%-l stabiilne haigus. Ravivastuse mediaanne kestus oli 19,7 kuud (95% CI: 13,7; NE [ei ole hinnatav]).

RAPNO LGG-l põhinevad efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Tõhususe tulemused põhinevad FIREFLY-1 (1. rühma) sõltumatul ülevaatel.

Tõhususe parameeter	RAPNO-LGG N = 76*
Üldise ravivastuse määr	
ORR (CR + PR + MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Parim üldise ravivastuse määr	
Täielik ravivastus (<i>Complete response</i> , CR), n (%)	0 (0)
Osaline ravivastus (<i>Partial response</i> , PR), n (%)	29 (38,2%)
Vähene ravivastus (<i>Minor response</i> , MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabiilne haigusseisund (<i>Stable disease</i> , SD), n (%)	22 (28,9%)
Haiguse progresseerumine (<i>Progressive disease</i> , PD), n (%)	13 (17,1)
Ravivastuse kestus (DoR)	
Mediaan (95% CI) ^b , kuud	18,0 (12,0; 22,8)
DoR-i määr \geq 12 kuud (95% CI) ^b	65% (48,2%, 77,6%)
DoR-i määr \geq 24 kuud (95% CI) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Lühendid: RANO-HGG = ravivastuse hindamine neuro-onkoloogias madalalt diferentseerunud glioomi korral; CI = usaldusvahemik;

*Vähemalt üks mõõdetav kahjustus algtasemel asjakohaste kuvamiskriteeriumide alusel, mis põhineb RAPNO-LGG kriteeriumil.

^aClopperi-Pearsoni täpse usaldusvahemiku põhjal.

^bPõhineb Kaplani-Meieri hinnangul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ojemdaga läbi viidud FIREFLY-2 uuringu tulemused kuni 2030. aasta juulini laste ühe või mõne alarühma kohta laste kõrgelt diferentseerunud glioomi ravis (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaat on saanud müügiluba tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatoendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda ravimi omaduste kokkuvõtet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tovorafeniibi farmakokineetilised parameetrid on esitatud keskmisena (CV%), kui pole teisiti märgitud. Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal on tovorafeniibi maksimaalne tasakaalukontsentratsioon (C_{max}) 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23%) ja kontsentratsiooni-aja kõveraalne pindala (*area under the concentration-time curve*, AUC) 508 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (31%). Tovorafeniibi

tasakaalukontsentratsiooni saavutamise aeg on 12 päeva (33%). Tovorafeniibi ekspositsioon suureneb annusega proportsionaalselt. Kliiniliselt olulist tovorafeniibi akumuleerumist ei toimu.

Imendumine

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilise uuringu põhjal on tovorafeniibi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanne (minimaalne, maksimaalne) aeg (T_{max}) 3 tundi (1,5; 4 tundi) pärast ühekordse annuse manustamist tablettide või suukaudse suspensioonina.

Toidu mõju

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilise uuringu põhjal ei täheldatud tovorafeniibi C_{max} -i ja AUC osas kliiniliselt olulisi erinevusi pärast tablettide manustamist koos rasvarikka toidukorraga (ligikaudu 859 kalorit, 54% rasva) võrreldes tühja kõhuga manustamisega, kuid T_{max} pikenes 6,5 tunnini.

Jaotumine

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal on tovorafeniibi jaotusruumala 60 l/m² (23%). Tovorafeniib seondub inimese plasmavalkudega *in vitro* 97,5% ulatuses. Tovorafeniib seondub tugevalt albumiinvalguga (~95%) ning mõõdukalt alfa-1-happe glükoproteiiniga (AAG) (~42%).

Biotransformatsioon

Tovorafeniibi metaboliseerivad peamiselt aldehüdoksüdaas ja CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 ja CYP2C19 metaboliseerivad tovorafeniibi vähesel määral.

Ravimite koostoimeuuringud

In vitro uuringud

CYP450 ensüümid: tovorafeniib inhibeerib CYP2C8-t, CYP2C9-t, CYP2C19-t ja CYP3A-d, kuid ei inhibeeri kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6-t ega CYP2D6-t.

Tovorafeniib indutseerib kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides CYP3A-d, CYP2C8-t, CYP1A2, CYP2B6-t, CYP2C9-t ja CYP2C19-t.

Transportersüsteemid: tovorafeniib ei ole rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glükoproteiini (P-gp), OATP1B1 ega OATP1B3 substraat. Tovorafeniibi ei ole hinnatud OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ega OCT2 substraadina. Tovorafeniib inhibeerib potentsiaalselt BCRP-d, OATP1B1, OATP1B3 ja MATE1 kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides.

Eritumine

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal on tovorafeniibi terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 56 tundi (33%) ja näiv kliirens 0,7 l/h/m² (31%). Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus leiti pärast radioaktiivselt märgistatud tovorafeniibi ühekordset suukaudset annust 66,1% radioaktiivselt märgistatud annusest roojast (8,6% muutumatul kujul) ja 28,7% annusest uriinist (0,2% muutumatul kujul).

Patsientide erirühmad

Lapsed

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal ei täheldatud tovorafeniibi farmakokineetika vanuse (vahemik: 1...94 aastat) põhjal kliiniliselt olulisi erinevusi. 11 kuu kuni 17 aasta vanustel lastel olid C_{max} ja AUC sama annuse manustamise järel kehapiindala kohta täiskasvanutel täheldatud väärtuste vahemikus.

Neerukahjustusega patsiendid

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal ei täheldatud kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², arvatuna Schwartzi võrrandi või MDRD võrrandi abil) patsientidel tovorafeniibi kliiniliselt olulisi erinevusi. Tovorafeniibi ei ole uuritud raske neerupuudulikkusega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) patsientidel

Maksakahjustusega patsiendid

Populatsioonifarmakokineetilise modelleerimise põhjal ei täheldatud kerge maksakahjustusega patsientidel tovorafeniibi kliiniliselt olulisi erinevusi [bilirubiin \leq normi ülempiir (ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) > ULN või bilirubiin > 1 kuni $1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus)]. Tovorafeniibi ei ole uuritud mõõduka (bilirubiin > $1,5 \times$ kuni $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) või raske maksakahjustusega (üldbilirubiin > $3 \times$ ULN ja mis tahes ASAT-i väärtus) patsientidel (vt lõik 4.2).

Rass

Rassi (valge, must, aasia päritolu) põhjal ei täheldatud tovorafeniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Sugu

Soo põhjal ei täheldatud tovorafeniibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Tovorafeniibi ekspositsioon on seotud laste vanusele vastava pikkuse Z-skoori vähenemisega. Ravi ajal tovorafeniibiga püsib vanusele vastava pikkuse vähenemise risk. Suurem tovorafeniibi ekspositsioon oli seotud suurenenud riskiga kõrvaltoimete, näiteks nahalööbe ja maksaensüümide (ASAT ja ALAT) aktiivsuse suurenemise tekkeks (vt lõik 4.8). RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma* – ravivastuse hindamine laste neuro-onkoloogias kõrgelt diferentseerunud glioomi korral) põhjal arvatud üldise ravivastuse määra ja ekspositsiooni seos ei olnud annusevahemikus 290...476 mg/m² (0,76...1,25 korda suurem soovitatavast annusest) kliiniliselt oluline.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

In vitro suurendas tovorafeniib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ekstratsellulaarse signaal-reguleeritud kinaasi (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK) fosforüülimist I tüüpi neurofibromatoosi funktsioonikaotusega (NF1-LOF) rakkudes, mis viitab MAP-kinaasi raja aktiveerimisele, mitte inhibeerimisele. BRAF-i muutusteta pleksiformse neurofibroomi NF1 geneetiliselt muundatud hiiremudelid ei olnud tovorafeniibil kasvavastast aktiivsust (vt lõik 4.4). Kuigi see ei olnud statistiliselt oluline, täheldati kasvaja mahu suurenemist kahel hiirel 12-st (ligikaudu 17%).

hERG-ga transfekteeritud HEK293 rakkudes oli hERG kanal inhibeeritud, mis viitab QT-intervalli pikenemise võimalusele. Poolmaksimaalne inhibeeriv kontsentratsioon oli 8,9 μ M, mis on 32 korda kõrgem kui täiskasvanute kliiniline plasma seondumata kontsentratsioon.

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustega sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised. Tovorafeniib ei olnud kantserogeenne 26-nädalases (või 6-kuulises) uuringus transgeensete hiirtega, kelle ekspositsioon oli ligikaudu 0,6 korda suurem kui inimesel soovitatava annuse korral saavutatav ekspositsioon (AUC). *In vitro* ja *in vivo* uuringute põhjal ei peeta tovorafeniibi kliiniliselt oluliste annuste korral genotoksiliseks. Rottidel läbi viidud esialgses embrüofetaalse arengu uuringus täheldati kõigil emasloomadel täielikku pesakonna kaotust varajase resorptsiooni tõttu annuse korral, mis oli madalam inimesele soovitatavast annusest. Seetõttu ei olnud edasiseks uurimiseks loodet ja see selgitab edasiste arengu-uuringute (kesksete embrüofetaalse arengu uuringute ning sünnieelse ja -järgse arengu uuringu) puudumist.

Emaste rottidega tehtud viljakuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus vähendas tovorafeniib tiinuste, kollaskehade ja elusate embrüote arvu ning suurendas implantatsioonijärgseid kaotusi annuste juures, mis vastasid AUC põhjal ligikaudu 0,8-kordsele inimese ekspositsioonile soovitava annuse juures.

Kuni 3-kuulistes korduvannuse toksikoloogilistes uuringutes rottidel täheldati emastel rottidel tovorafeniibiga seotud leidudena pöörduvat tupe limaskesta paksuse suurenemist, kollaskehade hemorraagiade suuruse ja/või arvu suurenemist ning verejooksu ning pöördumatuid tsüstilisi folliikuleid, kollaskeha vähenemist ja munasarjades interstitsiaalsete rakkude hüperplaasiat annuste korral, mis olid AUC põhjal ligikaudu 0,4-kordsed inimesel soovitava annuse korral. Isastel rottidel vähendas tovorafeniib munandimanuste ja munandite massi, mis korreleerus munandite pöörduva tubulaarse degeneratsiooni/atroofiaga ja munandimanuste sperma hulga vähenemisega annustes, mis olid AUC põhjal ligikaudu 0,3-kordsed inimesel soovitava annuse korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kopovidoon

Mikrokristalliline tselluloos

Mannitool (E421)

Naatriumlaaurüülsulfaat

Simetikoon

Maltodekstriin

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Sukraloos

Sünteeiline maasika lõhna- ja maitseaine (sisaldab maltodekstriini, triatsetiini, sünteeilist lõhna- ja maitseainet)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Suukaudse suspensiooni pulber:

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon:

15 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml III tüüpi klaasist läbipaistev pudel pitseerimisketta ja valge polüpropüleenist korgiga.

Iga pakend sisaldab ühte pudelit, 20 ml suukaudset annustamissüstalt ja pudeliadapterit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Iga kord enne Ojemda annuse ettevalmistamist tuleb kasutusjuhend hoolikalt läbi lugeda.

- Arst või apteeker peab patsiendile või hooldajale näitama, kuidas Ojemda annust õigesti valmistada, mõõta ja manustada.
- Pudel on klaasist. Seda ravimit ei tohi kasutada, kui pudel on katki või kahjustatud või kui korki all olev pitseerimisketas on katki või puudub.
- Ojemda ettevalmistamiseks tuleb kasutada ainult toatemperatuuril vett ja seda tuleb mõõta 14 ml.
- Igast ettevalmistatud pudelist kasutada ainult kuni 12 ml Ojemdat. Kui ettenähtud annus on suurem kui 12 ml (300 mg), tuleb jagada annus iga ettevalmistatud pudeli vahel võimalikult võrdselt (nt 325 mg annuse korral 6 ml ja 7 ml). Valmistada ette esimene pudel ja manustada annus enne teise pudeli ettevalmistamist.
- Iga annus tuleb manustada 15 minuti jooksul pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist.

Ojemda pulbri suukaudseks suspensiooniks valmistamise juhend

Märkus: kui ettenähtud annuse jaoks on vaja rohkem kui ühte pudelit, tuleb pudelid ükshaaval manustamiskõlblikuks muuta.

See protseduur tuleb läbi viia puhtal ja tasasel tööpinnal puhaste kätega.

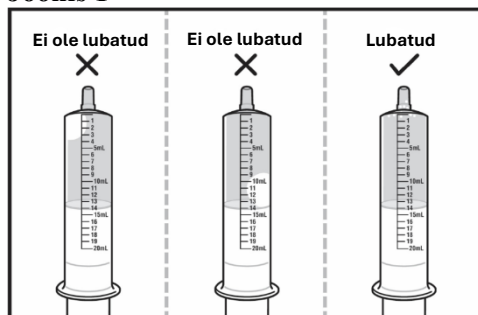
1. etapp: täitke topsi pooluses ulatuses toatemperatuuril oleva veega. **Ärge kasutage külma vett.**

2. etapp: tõmmake suukaudse annustamissüstla kolb ülespoole, et tõmmata vesi kuni 14 ml märgini.

3. etapp: pöörake suukaudse annustamissüstla ots ülespoole ja kontrollige õhumullide olemasolu. Kui suukaudsesse annustamissüstlasse ilmuvad suured õhumullid, suruge vesi tagasi topsi ja tõmmake seejärel uuesti vett kuni **14 ml** märgini. **Korrake seda etappi**, kuni suuri õhumulle enam pole.

Väikesed õhumullid on lubatud (vt joonis 1)

Joonis 1



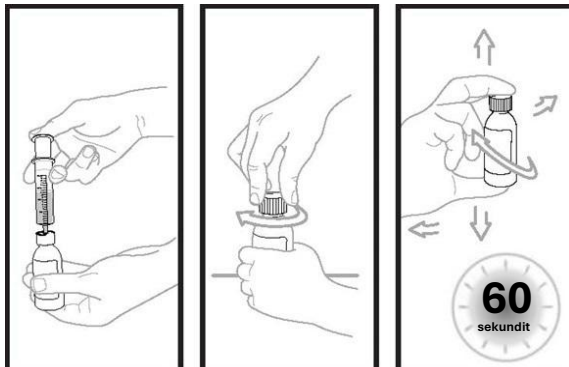
4. etapp: avage pulbri pudel, surudes korki tugevalt alla ja keerates seda vasakule (vastupäeva).

Ärge kasutage toodet, kui pudel on katki, kahjustatud või kui korki all olev pitseerimisketas on katki või puudub. **Ärge visake korki ära.**

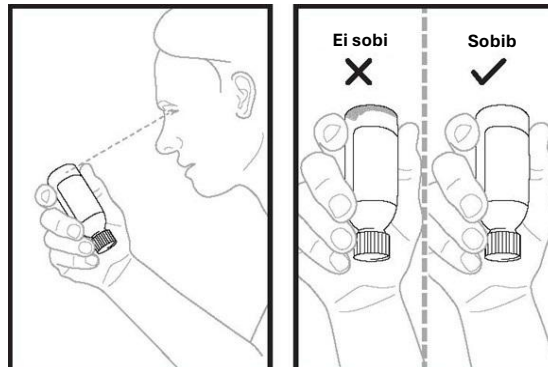
5. etapp: süstige suukaudse annustamissüstlaga pudelisse täpselt 14 ml vett (vt joonis 2). Pange kohe pudelile kork tagasi, surudes seda alla ja keerates paremale (päripäeva). Raputage pudelit hoolikalt igas suunas 60 sekundi jooksul.

Pöörake pudel tagurpidi ja kontrollige, ega pudeli sisekülgedele pole kleepunud pulbrit (vt joonis 3). Kui pudelis on endiselt pulbrit näha, raputage pudelit veel 15 sekundit, kuni pulbrit enam ei paista. **Ärge raputage pudelit kokku üle 2 minuti.** Kui pudelis paistab ikka veel pulbrit, võtke uus pudel.

Joonis 2



Joonis 3



6. etapp: pöörake pudel uuesti tagurpidi ja keerutage seda 30 sekundit (vt joonis 4). Eemaldage kork ja kontrollige, ega pudeli kaelale pole tahkeid osakesi kinni jäänud. Kui korki eemaldades näete pudeli kaelal tahkeid osakesi, pange kork pudelile tagasi, pöörake pudel tagurpidi ja keerutage seda veel 15 sekundit.

Laske pudelil 60 sekundit seista, et suurem osa vahust saaks hajuda. **Märkus:** pudelisse tekkiv vaht vähendab Ojemda suukaudse suspensiooni kogust.

Joonis 4



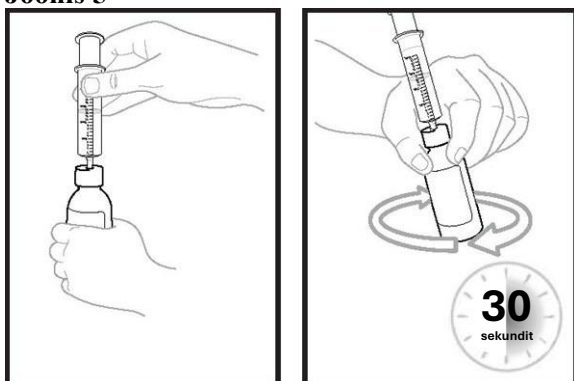
7. etapp: sisestage pudeliadapter pudelisse, surudes seda tugevalt pudeli ülaosast sisse. Pudeliadapteri ülemine serv peab olema pudeli kõige ülemise osaga samal tasapinnal.

Ärge eemaldage pudeliadapterit pärast selle pudelisse sisestamist.

8. etapp: kontrollige ettenähtud annust milliliitrites (ml). Tõmmake suukaudsesse annustamissüstlasse õhku, tõmmates kolbi välja, kuni ettenähtud annus on saavutatud.

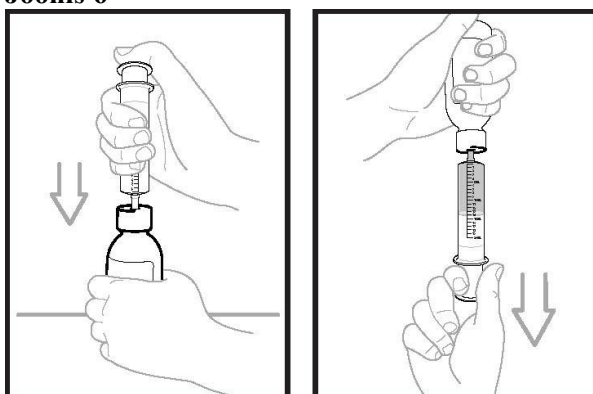
9. etapp: sisestage suukaudse annustamissüstla otsak pudeliadapterisse. Suukaudse annustamissüstla otsak peab tihedalt sobima pudeliadapteri avasse. Hoidke suukaudset annustamissüstalt paigal ja pudelit kohast, kus annustamissüstla otsak pudeliadapterisse siseneb, ning keerutage suukaudset suspensiooni 30 sekundit (vt joonis 5).

Joonis 5



10. etapp: süstige õhk suukaudsest annustamissüstlast pudelisse (vt joonis 6). Hoidke suukaudset annustamissüstalt paigal ja pöörake pudel tagurpidi. Ettenähtud annuse mõõtmiseks hoidke suukaudse annustamissüstla ots ülespoole ja tõmmake kolb alla, kuni kolvi ülaosa joondub ettenähtud annuse milliliitrite väärtusega.

Joonis 6



11. etapp: kuni süstal on ikka veel pudeliadapterisse sisestatud, eemaldage suukaudsest annustamissüstlast õhumullid, lükates Ojemdat õrnalt pudelisse tagasi. Seejärel suruge kolbi uuesti allapoole, et teile ettenähtud annus välja tõmmata.

Korrake seda etappi seni, kuni näete, et õhumulle on vähe või üldse mitte või kui tõmbate suukaudsesse annustamissüstlasse vale annuse. Kasutage igast ettevalmistatud pudelist ainult kuni 12 ml Ojemdat.

12. etapp: jätke suukaudse annustamissüstla otsak pudeliadapterisse ja pöörake pudel ettevaatlikult püstiasendisse. Asetage pudel uuesti tasasele tööpinnale. Eemaldage suukaudse annustamissüstla otsak aeglaselt pudeliadapterist, tõmmates seda õrnalt otse üles. **Ojemda on manustamiseks valmis.**

Manustamine suusüstla abil

Kui suspensioon on manustamiskõlblikuks muudetud, asetage suukaudse annustamissüstla ots suu siseküljele nii, et ots puudutaks ühe või teise põse sisekülge, seejärel suruge ravim aeglaselt suhu, vajutades kolbi alla.

Ärge suruge kolbi jõuga. See võib põhjustada lämbumist. Laske lapsel Ojemda andmise ajal neelata.

Manustamine tootmissondi kaudu

Kasutage ainult tootmissondi, mille minimaalne suurus on 12 prantsuse mõõtu. Loputage tootmissond enne suspensiooni manustamist vastavalt tootja juhiste. Kasutage ENFit süstalt suspensiooni pudelist väljatõmbamiseks ja seejärel valage suspensioon ENFit adapteri abil tootmissondi. Lõpuks loputage tootmissond pärast manustamist vastavalt tootja juhiste.

Kui vajaliku annuse ettevalmistamiseks on vaja kahte pudelit, korrake etappe 1 kuni 12 ja andke ülejäänud annus kohe. Veenduge, et annate kogu Ojemda annuse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2025/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departementale 402
Signes 83870
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim. (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
<p>Tovorafeniibi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks 6 kuu vanuste ja vanemate laste kõrgelt diferentseerunud glioomiga (LGG) patsientide ravis, kellel esineb BRAF-i fusioon või ümberkorraldus või BRAF-i V600 mutatsioon, peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama III faasi randomiseeritud paralleelrühmadega kahe rühma uuringu (FIREFLY-2) lõpparuande, et hinnata tovorafeniibi monoteeraapia tõhusust ja ohutust võrreldes standardse keemiaraviga patsientidel, kellel esineb laste kõrgelt diferentseerunud glioom, millel on aktiveeriv kiiresti arenev fibrosarkoomi geeni (RAF) muutus, mis vajab esmavaliku süsteemset ravi.</p>	<p>30. aprill 2032</p>
<p>Müügiloa hoidja peab koguma täiendavaid farmakokineetilisi andmeid alla 2-aastaste laste kohta ja esitama ajakohastatud populatsiooni farmakokineetilise mudeli, mis sisaldab neid andmeid, sh süsteemse ekspositsiooni hinnangut ja vajadusel muudetud annustamissoovitusi sellele patsientide alarühmale.</p>	<p>30. aprill 2032</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ojemda 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tovorafeniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tovorafeniibi.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

16 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
24 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2025/001 16 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2025/002 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2025/003 24 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Ojemda 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ojemda 100 mg
tovorafeniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Ipsen Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ojemda 25 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
tovorafeniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel suukaudset suspensiooni 300 mg tovorafeniibi 12 ml-s kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

3. ABIAINETE LOETELU

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber.

Sisaldab 1 pudelit, 1 pudeliadapterit, 1 suukaudset annustamissüstalt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 15 minuti jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2025/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ojemda 25 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

Ojemda 25 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
tovorafeniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel suukaudset suspensiooni 300 mg
tovorafeniibi 12 ml-s kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

3. ABIAINETE LOETELU**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse suspensiooni pulber.
Ühekordseks kasutamiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne manustamiskõlblikuks muutmist lugege kasutusjuhendit.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP
Kasutada 15 minuti jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Ipsen Pharma

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2025/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ojemda 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid tovorafeniib

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

Lugege see infoleht hoolikalt läbi, enne kui teie laps hakkab seda ravimit kasutama, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse omadega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selle infolehe teave on mõeldud teile või teie lapsele – aga infolehes on lihtsalt kirjas „teie laps“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ojemda ja milleks seda manustatakse
2. Mida on vaja teada enne Ojemda mansutamist
3. Kuidas Ojemdat manustada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ojemdat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ojemda ja milleks seda manustatakse

Ojemda on ravim, mis sisaldab toimeainet tovorafeniibi ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteiinkinaasi inhibiitoriteks.

Seda kasutatakse 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel laste madalmaliigse glioomi raviks. See on ajukasvaja tüüp, mis tekib gliiarakkudes, mis toetavad ja kaitsevad närvirakke ajus ja seljaajus. Glioomidele määratakse aste 1 kuni 4, mis näitab kasvajarakkude agressiivsust. 1. ja 2. aste on madalmaliigsed glioomid.

Ojemdat kasutatakse 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel:

- kelle ajukasvajal on BRAF geenis kõrvalekalle (BRAF fusioon või ümberkorraldus või BRAF V600 mutatsioon) ja;
- kelle ajukasvaja on pärast eelmist ravi uuesti tekkinud või ei ole varasemale ravile reageerinud.

Enne ravi alustamist teeb arst testi, et veenduda Ojemda sobivuses teie lapsele.

2. Mida on vaja teada enne Ojemda mansutamist

Ojemdat ei tohi manustada

- kui teie laps on tovorafeniibi või selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ojemda andmist pidage nõu oma lapse arstiga. Arst peab teadma, kas teie lapsel:

- esineb **veritsuse probleeme. Ojemda võib põhjustada veritsuse probleeme, sh kasvajasene veritsus.** Vere hüübimist takistavate ravimite, näiteks antikoagulantide või trombotsüütidevastase ravi kasutamine võib ravi ajal Ojemdaga suurendada verejooksu probleemide riski. Veritsuse probleemide ilmnemisel võib arst ravi Ojemdaga katkestada, jätkata vähendatud annusega või ravi püsivalt lõpetada, olenevalt probleemide raskusastmest. Rääkige oma arstile kohe, kui teie lapsel tekivad sümptomid, sealhulgas:
 - ninaverejooksud;
 - peavalud;
 - vere või verehüüvete köhimine;
 - veriokse või kohvipaksu meenutav okse;
 - punane või must, tõrva meenutav väljaheide;
 - segasus;
 - ebaselge kõne;
 - pearinglus;
 - nõrkustunne.
- on **nahaprobleemid.** Ojemda võib põhjustada löövet, sh valgustundlikkust (seisund, mille korral nahk muutub päikesevalguse või muude ultravioletvalguse vormide suhtes väga tundlikuks ja võib kergesti tekkida põletus). Te peate püüdma vältida lapse otsest päikese käes viibimist, kuna see võib põhjustada nahareaktsioone. Kasutage ravi ajal Ojemdaga ettevaatusabinõusid, näiteks päikesekaitsekreemi (SPF \geq 50), päikeseprille ja/või kaitseriietust. Arst võib reaktsiooni raskusastme põhjal ravi edasi lükata, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada. Rääkige kohe oma arstile, kui teie lapsel tekivad sümptomid, sh
 - värvunud nahalaikudel esinevad kõrgenenud muhud;
 - koorumine, punetus või nahaärritus;
 - villid;
 - lööve.

Mida teie lapse arst enne ravi ja ravi ajal kontrollib

- Teie lapsele tehakse enne ravi alustamist, üks kuu pärast Ojemdaga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida maksatalitlust. Seda seetõttu, et Ojemda võib põhjustada probleeme maksaga. Sellisel juhul võib arst ravi edasi lükata või jäädavalt lõpetada või annust vähendada.
- Arst jälgib teie lapse kasvu enne ravi alustamist, regulaarselt ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist. Seda seetõttu, et Ojemda võib aeglustada teie lapse kasvukiirust.

Alla 6 kuu vanused lapsed

Ojemdat ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel lastel. Seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ojemda

Enne ravi alustamist Ojemdaga pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatab võtta mingeid muid ravimeid. Sinna hulka kuuluvad ka käsimüügiravimid.

See on väga tähtis, sest mõned ravimid võivad mõjutada Ojemda toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust teie lapsel. Ojemda võib mõjutada teiste ravimite toimet.

- gemfibrosiil, kasutatakse vere kõrge kolesterooli- ja rasvasisalduse raviks;
- karbamasepiin, ravimit kasutatakse krambihooegade peatamiseks;
- takroliimus: ravimit kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks või siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks;
- rasestumisvastased vahendid: kui te kasutate hormonaalseid suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, peate kasutama ka usaldusväärset barjäärimeetodit (vt „Rasedus, imetamine ja fertiilsus“).

Öelge arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie laps võtab mõnda neist ravimitest (või kui te pole kindel). Arst võib otsustada annust kohandada.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Rasedus

Kuigi seda ravimit kasutatakse peamiselt väikelastel, võib seda kasutada ka vanematel patsientidel, kes on võimelised raseduma. See osa on suunatud just neile patsientidele.

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi võtmist nõu arsti või meditsiiniõega. Ojemda võib potentsiaalselt kahjustada sündimata last.
- Kui te jääte selle ravimi võtmise ajal rasedaks, teatage sellest kohe arstile. Loomkatsete andmed on näidanud, et Ojemda võib kahjustada sündimata last.

Kui teie laps on rasedumisvõimeline, teeb arst enne ravi alustamist Ojemdaga rasedustesti.

Rasedumisvastased vahendid

Kui teie laps võib raseduda, peab ta ravi ajal Ojemdaga ja vähemalt 28 päeva pärast Ojemda viimast annust kasutama usaldusväärset rasedumisvastast meetodit.

Hormoone sisaldavad rasedumisvastased meetodid (nt rasedumisvastased tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi ravi ajal Ojemdaga tõhusalt toimida. Ojemda võtmise ajal tuleb raseduse vältimiseks kasutada tõhusat mittehormonaalset barjäärimeetodit (nt kondoomi). Pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

Kui teie poisslaps on võimeline eostama last, peab teie laps ravi ajal Ojemdaga ja 2 nädalat pärast Ojemda viimast annust kasutama tõhusat mittehormonaalset eostamisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas Ojemda eritub rinnapiima. Teie laps ei tohi ravi ajal ja 2 nädalat pärast ravi lõpetamist last rinnaga toita. Arutage arstiga, kuidas last sel ajal kõige paremini toita.

Fertiilsus

Ojemda mõju fertiilsusele ei ole teada. See ravim võib potentsiaalselt mõjutada meeste ja naiste viljakust ning mõju ei pruugi olla pöörduv. Võimalusi, kuidas parandada lapse võimalusi tulevikus lapsi saada, tuleb arutada lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ojemda võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie lapse võimet autot juhtida, jalgratta/tõukerattaga sõita, masinatega töötada või osaleda muudes erksust nõudvates tegevustes. Kui teie lapsel on nägemisprobleeme või ta tunneb end väsinuna või nõrgana või kui tal on vähe energiat, peab ta selliseid tegevusi vältima.

Neid toimeid on kirjeldatud lõigus 4.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie lapse haigus, sümptomid ja ravi võivad samuti mõjutada tema võimet sellistes tegevustes osaleda.

Ojemda sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 100 mg tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ojemdat manustada

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

Kui palju ravimit anda

Arst määrab Ojemda õige annuse teie lapse keha suuruse põhjal, sh kaalu ja pikkuse põhjal.

Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst otsustada, et teie lapsele tuleb manustada väiksem annus. Ravi jätkub seni, kuni teie laps sellest kasu saab ja vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid ei esine.

Kuidas seda anda

Teie laps peab tabletid alla neelama tervelt koos veega. Tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada.

Kui teie laps ei saa tablette neelata, on Ojemda saadaval ka suukaudseks suspensiooniks mõeldud pulbrina.

Andke Ojemdat üks kord nädalas koos toiduga või ilma.

Kui te annate Ojemdat rohkem, kui ette nähtud

Kui te andsite liiga palju Ojemdat, **võtke nõu saamiseks ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Võimaluse korral näidake neile Ojemda pakendit ja seda infolehte.

Kui te unustate Ojemdat anda

- Kui Ojemda iganädalane annus viibib 3 ööpäeva või vähem, andke annus niipea, kui see meelde tuleb. Andke lapsele järgmine annus järgmisel tavapärasel manustamispäeval.
- Kui Ojemda annuse manustamine lükkub edasi rohkem kui 3 päeva, jätke see vahele ja andke lapsele järgmine annus järgmisel tavapärasel manustamispäeval.

Kui teie laps oksendab pärast Ojemda võtmist

Kui teie laps oksendab kohe pärast Ojemda võtmist, andke annus lapsele uuesti. Kui te pole kindel, kas peaksite andma teise annuse, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Ojemda andmise

Andke Ojemdat nii kaua, kuni arst seda soovib. Ärge lõpetage enne, kui arst seda teile ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Lõpetage selle ravimi kasutamine ja pöörduge viivitamata arsti poole, kui teie lapsel tekib mõni järgmistest sümptomitest.

- Tõsine verejooks, sh sellised nahud nagu ninaverejooks, mis ei peatu.
- Kasvaja verejooksu tunnused, nagu äkiline kipitus, nõrkus, tuimus või äkiline ja tugev peavalu, iiveldus või oksendamine, segasus või ebaselge kõne.
- Lööve, aknelaadne lööve, koorumine, naha punetus või ärritus, muhud või pisikesed paapulid, villid. Need võivad olla tõsise nahalööbe tunnused.
- Päikesepõletus pärast päikese käes viibimist. Soovitatav on kasutada ettevaatusabinõusid valguse eest kaitsmiseks, näiteks päikesekaitsekreemi (SPF \geq 50), päikeseprille ja/või kaitseriietust.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

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

- Juuste värvi muutus
- Väsimus (kurnatus)
- Punaste vereliblede madal tase, mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust (aneemia)
- Ensüümide taseme tõus (vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus) – ensüüm, mis vabaneb verre lihaste kahjustuse korral
- Iiveldus (oksendamine)
- Madal fosfaadisisaldus veres (hüpopofateemia)
- Peavalu
- Nahakuivus

- Palavik (püreksia)
- Aeglane kasv (kasvupeetus)
- Akne
- Teie lapse maksas leiduvate ensüümide taseme tõus (aspartaataminotransferaasi taseme tõus)
- Ensüümide taseme tõus (vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus), mis võib viidata teatud tüüpi koekahjustusele
- Iiveldus
- Kõhukinnisus
- Nina-kurgu infektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- Turse (ödeem)
- Küünevalli infektsioon (paronühhia)
- Isutus
- Kõhuvalu
- Madal kaaliumitase veres (hüpokaleemia)
- Suu limaskesta põletik (stomatiit)
- Naha sügelus (pruritus)
- Kõhulahtisus
- Kaalulangus
- Teie lapse maksas leiduvate ensüümide taseme tõus (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
- Valu jalgades ja kätes (jäsemete valu)
- Nahavärvi muutused
- Juuste väljalangemine (alopeetsia)
- Lihasvalu (müalgia)
- Lümfotsüütide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu vähenemine
- Punaste vereliblede lagunemissaaduse taseme tõus (vere bilirubiini taseme tõus)
- Madal albumiini tase veres (hüpoalbumineemia)
- Madal naatriumi tase veres (hüponatreemia)
- Liigesevalu (artralgia)
- Viirusinfektsioon
- Valgete vereliblede arvu vähenemine
- Naha punetus (õhetus)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Eosinofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu suurenemine
- Silmalaugude servade põletik (blefariit)
- Kuiv silm

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ojemdat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ojemda sisaldab

- Toimeaine on tovorafeniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tovorafeniibi.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, kopovidoon, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid, kollane raudoksiid, punane raudoksiid.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kuidas Ojemda välja näeb ja pakendi sisu

Ojemda 100 mg on oranžid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „100“ ja teisel küljel „D101“. Neid turustatakse blistrites, mis sisaldavad 4, 5 või 6 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas karbis on 16, 20 või 24 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

Tootja

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departementale 402
Signes 83870
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ojemda 25 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber tovorafeniib

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

Lugege see infoleht hoolikalt läbi, enne kui teie laps hakkab seda ravimit kasutama, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on teie lapse omadega sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selle infolehe teave on mõeldud teile või teie lapsele – aga infolehes on lihtsalt kirjas „teie laps“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ojemda ja milleks seda manustatakse
2. Mida on vaja teada enne Ojemda manustamist
3. Kuidas Ojemdat manustada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ojemdat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ojemda ja milleks seda manustatakse

Ojemda sisaldab toimeainet tovorafeniibi ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse proteiinkinaasi inhibiitoriteks.

Seda kasutatakse 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel laste madalmaliigse glioomi raviks. See on ajukasvaja tüüp, mis tekib gliiarakkudes, mis toetavad ja kaitsevad närvirakke ajus- ja seljaajus. Glioomidele määratakse aste 1 kuni 4, mis näitab kasvajarakkude agressiivsust. 1. ja 2. aste on madalmaliigse glioomid.

Ojemdat kasutatakse 6 kuu vanuste ja vanemate patsientidel:

- kelle ajukasvajal on BRAF geenis kõrvalekalle (BRAF fusioon või ümberkorraldus või BRAF V600 mutatsioon) ja;
- kelle ajukasvajal on pärast eelmist ravi uuesti tekkinud või ei ole varasemale ravile reageerinud. Enne ravi alustamist teeb arst testi, et veenduda Ojemda sobivuses teie lapsele.

2. Mida on vaja teada enne Ojemda manustamist

Ojemdat ei tohi anda

- kui teie laps on tovorafeniibi või selle ravimi mis tahes teiste koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ojemda andmist pidage nõu oma lapse arstiga. Arst peab teadma, kas teie lapsel:

- esineb veritsuse probleeme. Ojemda võib põhjustada veritsuse probleeme, sh **kasvajasisene veritsus**. Vere hüübimist takistavate ravimite, näiteks antikoagulantide või trombotsüütidevastase ravi kasutamine võib ravi ajal Ojemdaga suurendada veritsuse probleemide riski. Verejooksu probleemide ilmnemisel võib arst ravi Ojemdaga katkestada, jätkata vähendatud annusega või ravi püsivalt lõpetada, olenevalt probleemide raskusastmest. Rääkige oma arstile kohe, kui teie lapsel tekivad sümptomid, sealhulgas:
 - ninaverejooksud;
 - peavalud;
 - vere või verehüüvete köhimine;
 - veriokse või kohvipaksu meenutav okse;
 - punane või must, tõrva meenutav väljaheide;
 - segasus;
 - ebaselge kõne;
 - pearinglus;
 - nõrkustunne.
- on **nahaprobleemid**. Ojemda võib põhjustada löövet, sh valgustundlikkust (seisund, mille korral nahk muutub päikesevalguse või muude ultravioletvalguse vormide suhtes väga tundlikuks ja võib kergesti tekkida põletus). Te peaksite püüdma vältida lapse otsesest päikese käes viibimist, kuna see võib põhjustada nahareaktsioone. Kasutage ravi ajal Ojemdaga ettevaatusabinõusid, näiteks päikesekaitsekreemi (SPF \geq 50), päikeseprille ja/või kaitseriietust. Arst võib reaktsiooni raskusastme põhjal ravi edasi lükata, annust vähendada või ravi püsivalt lõpetada. Rääkige kohe oma arstile, kui teie lapsel tekivad sümptomid, sh
 - värvunud naha laikudel esinevad kõrgeenenud muhud;
 - koorumine, punetus või nahaärritus;
 - villid;
 - lööve.

Mida teie lapse arst enne ravi ja ravi ajal kontrollib

- Teie lapsele tehakse enne ravi alustamist, üks kuu pärast Ojemdaga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida maksatalitlust. Seda seetõttu, et Ojemda võib põhjustada probleeme maksaga. Sellisel juhul võib arst ravi edasi lükata või püsivalt lõpetada või annust vähendada.
- Arst jälgib teie lapse kasvu enne ravi alustamist, regulaarselt ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist. Seda seetõttu, et Ojemda võib aeglustada teie lapse kasvukiirust.

Alla 6 kuu vanused lapsed

Ojemda ei soovitata kasutada alla 6 kuu vanustel lastel. Seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Ojemda

Enne ravi alustamist Ojemdaga pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatab võtta mingeid muid ravimeid. Sinna hulka kuuluvad ka käsimüügiravimid.

See on väga tähtis, sest mõned ravimid võivad mõjutada Ojemda toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust teie lapsel. Ojemda võib mõjutada teiste ravimite toimet.

- gemfibrosiil, kasutatakse vere kõrge kolesterooli- ja rasvasisalduse raviks ;
- karbamasepiin, ravimit kasutatakse krampihooegade peatamiseks;
- takroliimust: ravimit kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks või siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks;
- rasestumisvastased vahendid: kui te kasutate hormonaalseid suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid, peate kasutama ka usaldusväärset barjäärimeetodit (vt „Rasedus, imetamine ja fertiilsus“).

Öelge arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie laps võtab mõnda neist ravimitest (või kui te pole kindel). Arst võib otsustada annust kohandada.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Rasedus

Kuigi seda ravimit kasutatakse peamiselt väikelastel, võib seda kasutada ka vanematel patsientidel, kes on võimelised rasestuma. See osa on suunatud just neile patsientidele.

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi võtmist nõu arsti või meditsiiniõega. Ojemda võib potentsiaalselt kahjustada sündimata last.
- Kui te jääte selle ravimi võtmise ajal rasedaks, teatage sellest kohe arstile. Loomkatsete andmed on näidanud, et Ojemda võib kahjustada sündimata last.

Kui teie laps on rasestumisvõimeline, teeb arst enne ravi alustamist Ojemdaga rasedustesti.

Rasestumisvastased vahendid

Kui teie laps võib rasestuda, peab ta ravi ajal Ojemdaga ja vähemalt 28 päeva pärast Ojemda viimast annust kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

Hormoone sisaldavad rasestumisvastased meetodid (nt rasestumisvastased tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi ravi ajal Ojemdaga tõhusalt toimida. Ojemda võtmise ajal tuleb raseduse vältimiseks kasutada tõhusat mittehormonaalset barjäärimeetodit (nt kondoomi). Pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

Kui teie poisslaps on võimeline eostama last, pead teie laps ravi ajal Ojemdaga ja 2 nädalat pärast Ojemda viimast annust kasutama tõhusat mittehormonaalset eostamisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas Ojemda eritub rinnapiima. Teie laps ei tohi ravi ajal ja 2 nädalat pärast ravi lõpetamist last rinnaga toita. Arutage arstiga, kuidas last sel ajal kõige paremini toita.

Fertiilsus

Ojemda mõju fertiilsusele ei ole teada. See ravim võib potentsiaalselt mõjutada meeste ja naiste viljakust ning mõju ei pruugi olla pöörduv. Võimalusi, kuidas parandada lapse võimalusi tulevikus lapsi saada, tuleks arutada lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ojemda võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie lapse võimet autot juhtida, jalgratta/tõukerattaga sõita, masinatega töötada või osaleda muudes erksust nõudvates tegevustes. Kui teie lapsel on nägemisprobleeme või ta tunneb end väsinuna või nõrgana või kui tal on vähe energiat, peab ta selliseid tegevusi vältima.

Neid toimeid on kirjeldatud lõigus 4.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie lapse haigus, sümptomid ja ravi võivad samuti mõjutada tema võimet sellistes tegevustes osaleda.

Ojemda sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi suukaudse suspensiooni pulbri pudelis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Ojemdat manustada

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

Kui palju ravimit anda

Arst määrab Ojemda õige annuse teie lapse keha suuruse põhjal, sh kaalu ja pikkuse põhjal. Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst otsustada, et teie lapsele tuleb manustada väiksem annus. Ravi jätkub seni, kuni teie laps sellest kasu saab ja vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid ei esine.

Kuidas seda anda

Suukaudse suspensiooni pulbri valmistamise ja manustamise kohta leiate lisateavet selle infolehe lõpus olevast kasutusjuhendist.

Andke Ojemdat üks kord nädalas koos toiduga või ilma.

Kui te annate Ojemdat rohkem, kui ette nähtud

Kui te andsite liiga palju Ojemdat, **võtke nõu saamiseks ühendust arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Võimaluse korral näidake neile Ojemda pakendit ja seda infolehte.

Kui te unustate Ojemdat anda

- Kui Ojemda iganädalane annus viibib 3 ööpäeva või vähem, andke see niipea kui meelde tuleb. Andke lapsele järgmine annus järgmisel tavapärasel manustamispäeval.
- Kui Ojemda annuse manustamine lükkub edasi rohkem kui 3 ööpäeva, jätke see vahele ja andke lapsele järgmine annus järgmisel tavapärasel manustamispäeval.

Kui teie laps oksendab pärast Ojemda võtmist

Kui teie laps oksendab kohe pärast Ojemda võtmist, andke annus lapsele uuesti. Kui te pole kindel, kas peaksite andma teise annuse, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Ojemda andmise

Andke Ojemdat nii kaua, kuni arst seda soovib. Ärge lõpetage enne, kui arst seda teile ütleb.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Lõpetage selle ravimi kasutamine ja pöörduge viivitamata arsti poole, kui teie lapsel tekib mõni järgmistest sümptomitest.

- Tõsine verejooks, sh sellised nähud nagu ninaverejooks, mis ei peatu.
- Kasvaja verejooksu tunnused, nagu äkiline kipitus, nõrkus, tuimus või äkiline ja tugev peavalu, iiveldus või oksendamine, segasus või ebaselge kõne.
- Lööve, aknelaadne lööve, koorumine, naha punetus või ärritus, muhud või pisikesed paapulid, villid. Need võivad olla tõsise nahalööbe tunnused.
- Päikesepõletus pärast päikese käes viibimist. Soovitatav on kasutada ettevaatusabinõusid valguse eest kaitsmiseks, näiteks päikesekaitsekreemi (SPF \geq 50), päikeseprille ja/või kaitseriietust.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

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

- Juuste värvi muutus
- Väsimus (kurnatus)
- Punaste vereliblede madal tase, mis võib põhjustada väsimust ja naha kahvatust (aneemia)
- Ensüümide taseme tõus (vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus) – ensüüm, mis vabaneb verre lihaste kahjustuse korral
- Iiveldus (oksendamine)
- Madal fosfaadisisaldus veres (hüpopofosfateemia)
- Peavalu
- Nahakuivus
- Palavik (püreksia)
- Aeglane kasv (kasvupeetus)
- Akne
- Teie lapse maksas leiduvate ensüümide taseme tõus (aspartaataminotransferaasi taseme tõus)

- Ensüümide taseme tõus (vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus), mis võib viidata teatud tüüpi koekahjustusele
- Iiveldus
- Kõhukinnisus
- Nina-kurgu infektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- Turse (ödeem)
- Kõõnevalli infektsioon (paronühhia)
- Isutus
- Kõhuvalu
- Madal kaaliumitase veres (hüpokaleemia)
- Suu limaskesta põletik (stomatiit)
- Naha sügelus (pruritus)
- Kõhulahtisus
- Kaalulangus
- Teie lapse maksas leiduvate ensüümide taseme tõus (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine)
- Valu jalgades ja kätes (jäsemete valu)
- Nahavärvi muutused
- Juuste väljalangemine (alopeetsia)
- Lihavalu (müalgia)
- Lümfotsüütide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu vähenemine
- Punaste vereliblede lagunemissaaduse taseme tõus (vere bilirubiini taseme tõus)
- Madal albumiini tase veres (albumineemia)
- Madal naatriumi tase veres (hüponatreemia)
- Liigesevalu (artralgia)
- Viirusinfektsioon
- Valgete vereliblede arvu vähenemine
- Naha punetus (õhetus)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Eosinofiilide (teatud tüüpi valgeliblede) arvu suurenemine
- Silmalaugude servade põletik (blefariit)
- Kuiv silm

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Ojemdat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Suspensiooni peab kasutama 15 minuti jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ärge kasutage Ojemda suukaudse suspensiooni pulbrit 25 mg/ml, kui korgi all olev pitseerimisketas on katki või puudub.

Ärge kasutage ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või näib olevat avatud.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ojemda sisaldab

- Toimeaine on tovorafeniib. Üks pudel sisaldab 300 mg tovorafeniibi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab suukaudse suspensiooni üks pudel tovorafeniibi 12 ml-s kontsentratsiooniga 25 mg/ml.
- Teised koostisosad on: kopovidoon, mikrokristalliline tselluloos, mannitool (E421), naatriumlaaurüülsulfaat, simetikoon, maltodekstriin, kolloidne veevaba ränidioksiid, sukraloospulber, sünteetiline maasika lõhna- ja maitseaine (sisaldab maltodekstriini, triatsetiini, sünteetilist lõhna- ja maitseainet).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi pudelis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kuidas Ojemda välja näeb ja pakendi sisu

Ojemda suukaudse suspensiooni pulber 25 mg/ml on valge kuni valkjalt pulber läbipaistvas klaaspudelis, millega on kaasas pudelisse pressitav adapter ja 20 ml suukaudne annustamissüstal. Üks milliliiter manustamiskõlblikuks muudetud ja maasikamaitsega Ojemda pulbri suukaudset suspensiooni sisaldab 25 mg tovorafeniibi. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel suukaudset suspensiooni 300 mg tovorafeniibi 12 ml-s kontsentratsiooniga 25 mg/ml.

Müügiloa hoidja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prantsusmaa

Tootja

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departementale 402
Signes 83870
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud MM/YYYY

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

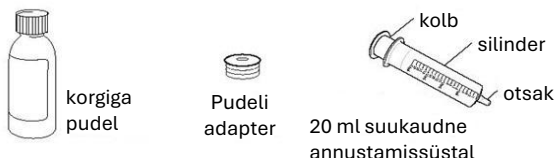
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHEND

Enne selle kasutusjuhendi lugemist lugege esmalt infolehte.

See kasutusjuhend sisaldab tähtsat teavet Ojemda 25 mg/ml suukaudse suspensiooni pulbri annuse valmistamise, mõõtmise ja manustamise kohta.

- Enne Ojemda annuse esmakordset valmistamist, mõõtmist ja manustamist ning iga kord, kui saate uue annuse, lugege see kasutusjuhend hoolikalt läbi, sest see võib sisaldada uut teavet. Käesolev infoleht ei asenda vestlust arstiga teie lapse ravi või seisundi osas.
- Arst või apteeker peab teile näitama, kuidas Ojemda annust õigesti valmistada, mõõta ja manustada. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Andke Ojemdat täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.
- Te saate Ojemda karbis, mis sisaldab pulbriga pudelit, 20 ml suukaudset annustamissüstalt ja pudeliadapterit. Kui teil puudub üks või mitu neist esemetest, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.
- Pudel on klaasist. Ärge kasutage pudelit, kui see on katki või kahjustatud. Ärge kasutage Ojemdat, kui korgi all olev pitseerimisketas on katki või puudub. Küsige oma arstilt või apteekrilt uus pudel.
- Ärge kasutage Ojemdat pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP”. Kui kõlblikkusaeg on möödunud, võtke ühendust apteekriga.
- Ojemda ettevalmistamiseks kasutage ainult toatemperatuuril vett.
- Iga annus **tuleb manustada 15 minuti jooksul** pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist.
- Iga Ojemda pudel, pudeliadapter ja süstal on **ainult ühekordseks kasutamiseks**.
- Hoidke pudel, pudeliadapter ja süstal laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

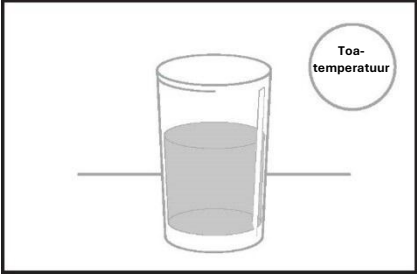
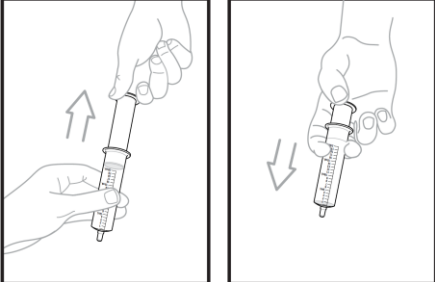
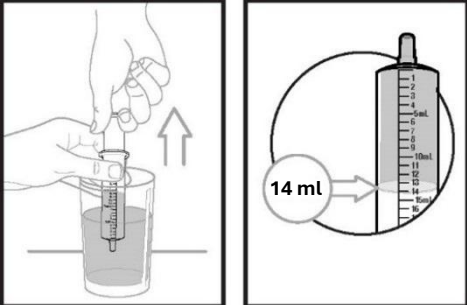
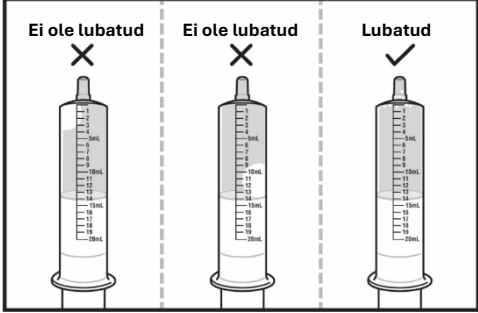

Valmistage ette järgmised tarvikud.	
Karbis on:  <p>korgiga pudel Pudeli adapter 20 ml suukaudne annustamissüstal</p>	Karbis ei ole: <ul style="list-style-type: none">• 1 tühi puhas tops• toatemperatuuril vesi (15...30°C)• ENFit-süstal ja ENFit-adapter (kui Ojemda pulbri suspensiooni võetakse või antakse toitmissondi kaudu)


Kasutage alati kaasasolevat suukaudset annustamissüstalt, et olla kindel ettenähtud annuse õiges mõõtmises. 20 ml suukaudne annustamissüstal on märgistatud, et aidata teil mõõta Ojemda ettenähtud annust õigesti. Suukaudse annustamissüstla silindril on milliliitrites (ml) märgitud märgistus.

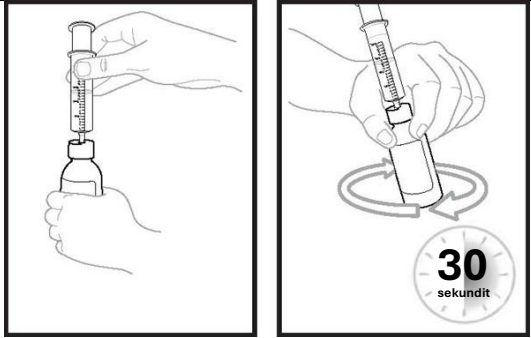
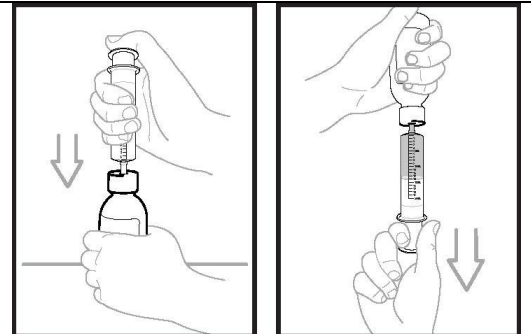
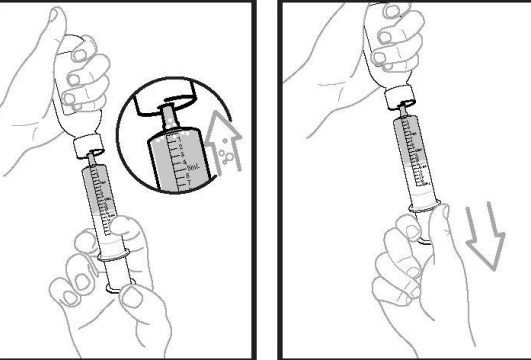
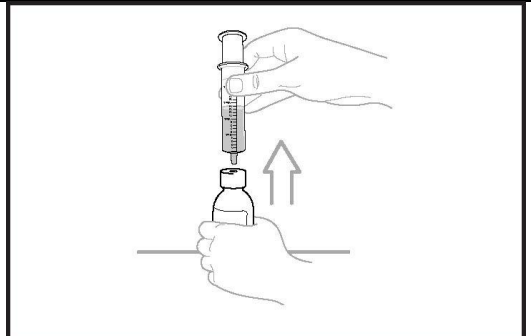
Märkus: Ojemda ettenähtud annuse jaoks võib olla vaja ette valmistada 2 pudelit pulbrit. Kui on vaja 2 pudelit:

- lisage igasse pudelisse alati täpselt 14 ml toatemperatuuril vett ja
- valmistage ette ja andke Ojemda annus esimesest pudelist. Seejärel korrake neidsamu etappe Ojemda annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks teisest pudelist.
- Ojemdat võib manustada suu kaudu 20 ml suukaudse annustamissüstla abil või läbi toitmissondi, mille **minimaalne** suurus on 12 French (4 mm), kasutades ENFit-süstalt.
 - Kui te annate Ojemdat **suu kaudu**, järgige A osa **etappe 1...19**.

- Kui te annate Ojemdat **toitmissondi kaudu**, järgige B osa **etappe 20...25**.

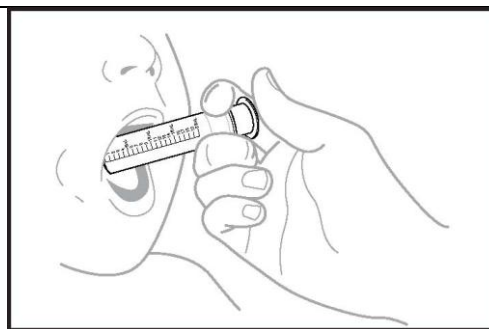
A-OSA: MANUSTAMINE SUUKAUDSE SÜSTLAGA	
1. etapp. Enne Ojemda annuse ettevalmistamist, mõõtmist ja manustamist peske ning kuivatage käed.	
2. etapp. Pange tarvikud puhtale tasasele tööpinnale.	
3. etapp. Täitke tops pooles ulatuses toatemperatuuril oleva veega (umbes 15°C...30°C) Ärge kasutage külma vett.	
4. etapp. Eemaldage suukaudsest annustamissüstlast õhk. Tõmmake kolb suukaudses annustamissüstlas nii kaugele kui võimalik ja seejärel suruge kolb tagasi annustamissüstlasse nii kaugele kui võimalik. See aitab eemaldada seest kogu õhu.	
5. etapp. Asetage suukaudse annustamissüstla otsak vette. Tõmmake suukaudse annustamissüstla kolb ülespoole, et tõmmata vesi kuni 14 ml märgini.	
6. etapp. Eemaldage suukaudne annustamissüstal topsist. Pöörake suukaudse annustamissüstla ots ülespoole ja kontrollige õhumullide olemasolu. Kui suukaudsesse annustamissüstlasse ilmuvad suured õhumullid, suruge vesi tagasi topsi ja tõmmake kolb uuesti üles, et tõmmata vett kuni 14 ml märgini. Korrake 6. etappi , kuni suuri õhumulle enam pole. Väikesed õhumullid on lubatud. Pange suukaudne annustamissüstal kõrvale.	
7. etapp. Avage pulbriga pudel, surudes korki tugevalt alla ja keerates seda vasakule (vastupäeva). <ul style="list-style-type: none"> • Ärge visake korki ära. • Eemaldage pitseerimisketas. Ärge kasutage pulbriga pudelit, kui korki all olev pitseerimisketas on katki või puudub. Kui pitseerimisketas on katki, võtke ühendust arsti või apteekriga.	

<p>8. etapp. Sisestage suukaudse annustamissüstla otsak pudeli avasse. Suruge kolb alla ja süstige pudelisse täpselt 14 ml vett.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eemaldage tühjendatud suukaudse annustamissüstla otsak pudelilt ja pange see kõrvale. • Pange kork pudelile kohe tagasi, surudes seda alla ja keerates paremale (päripäeva). • Raputage pudelit hoolikalt igas suunas 60 sekundi jooksul. 	
<p>9. etapp. Pöörake pudel tagurpidi, et kontrollida, kas pudeli sisekülgedele on kleepunud pulbrit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kui pudelis on endiselt pulbrit näha, raputage pudelit veel 15 sekundit, kuni pulbrit enam ei paista. • Ärge raputage pudelit kokku üle 2 minuti. • Kontrollige pudelit veendumaks, et pulbrit ei oleks enam näha. • Kui pudelis paistab ikka veel pulbrit, võtke ühendust arsti või apteekriga ja küsige uus pudel. 	
<p>10. etapp. Pöörake pudel uuesti tagurpidi ja keerutage seda 30 sekundit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asetage pudel tasasele puhtale tööpinnale. • Eemaldage kork ja kontrollige, ega pudeli kaelale pole tahkeid osakesi kinni jäänud. • Kui näete pudeli kaelal tahkeid osakesi, pange kork pudelile tagasi, pöörake pudel tagurpidi ja keerutage seda veel 15 sekundit. • Laske pudelil 60 sekundit seista, et suurem osa vahust saaks hajuda. <p>Märkus: pudelisse tekkiv vaht vähendab Ojemda suukaudse suspensiooni kogust.</p>	
<p>11. etapp. Avage pudel, surudes korki kindlalt alla ja keerates seda vasakule (vastupäeva). Ärge visake korki ära. Sisestage pudeliadapter pudelisse, surudes seda tugevalt pudeli ülaosast sisse. Pudeliadapteri ülemine serv peab olema pudeli kõige ülemise osaga samal tasapinnal. Ärge eemaldage pudeliadapterit pärast selle pudelisse sisestamist.</p>	
<p>12. etapp. Kontrollige annust milliliitrites (ml) arsti määratud annuse järgi. Võtke uuesti suukaudne annustamissüstal. Iga suukaudsel annustamissüstlal olev märk võrdub 1 ml-ga. Tõmmake suukaudsesse annustamissüstlasse õhku, tõmmates kolbi välja kuni ettenähtud annuseni. Näiteks kui ettenähtud annus on 12 ml, tuleb suukaudse annustamissüstla kolbi tõmmata tagasi kuni 12 ml märgini.</p>	

<p>13. etapp. Sisestage suukaudse annustamissüstla otsak pudeliadapterisse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suukaudse annustamissüstla otsak peab tihedalt sobima pudeliadapteri avasse. • Hoidke suukaudne annustamissüstal pudeli külge kinnitatuna. Hoidke suukaudset annustamissüstalt paigal ja pudelit kohast, kus annustamissüstla otsak pudeliadapterisse siseneb, ning keerutage suukaudset suspensiooni 30 sekundit. 	
<p>14. etapp. Süstige õhk suukaudsest annustamissüstlast pudelisse. Hoidke suukaudset annustamissüstalt paigal ja pöörake pudel tagurpidi. Ettenähtud annuse mõõtmiseks hoidke suukaudse annustamissüstla ots ülespoole ja tõmmake kolb alla, kuni kolvi ülaosa joondub ettenähtud annuse milliliitrite väärtusega.</p>	
<p>15. etapp. Kuni süstal on ikka veel pudelis, eemaldage suukaudsest annustamissüstlast õhumullid, lükates Ojemdat õrnalt pudelisse tagasi. Seejärel suruge kolbi uuesti allapoole, et teile ettenähtud annus välja tõmmata.</p> <p>Korrake 15. etappi seni, kuni näete, et õhumulle on vähe või üldse mitte või kui tõmbate suukaudsesse annustamissüstlasse vale annuse.</p> <p>Märkus: kasutage igast ettevalmistatud pudelist ainult kuni 12 ml Ojemdat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kui ettenähtud annus on suurem kui 12 ml (300 mg), jagage annus iga ettevalmistatud pudeli vahel võimalikult võrdselt. • Näiteks kui annus on 13 ml, võtke esimesest ettevalmistatud pudelist 6 ml ja teisest ettevalmistatud pudelist 7 ml. 	
<p>16. etapp. Jätke suukaudse annustamissüstla otsak pudeliadapterisse ja pöörake pudel ettevaatlikult püstiasendisse. Asetage pudel uuesti tasasele tööpinnale. Eemaldage suukaudse annustamissüstla otsak aeglaselt pudeliadapterist, tõmmates seda õrnalt otse üles. Ärge hoidke suukaudset annustamissüstalt kolvist, sest kolb võib välja tulla.</p>	
<p>17. etapp. Veenduge uuesti, et suukaudse annustamissüstla silindri musta korgi ülemine ots oleks teile ettenähtud milliliitrite annuse märgi juures. Kui teil pole õiget ettenähtud annust milliliitrites, korrake etappe 15...17.</p> <p>Kui manustate Ojemda annuse suu kaudu, jätkake 18. etapiga.</p> <p>Kui manustate Ojemdat toitmissondi kaudu, jätkake B-osaga.</p> <p>Ojemda tuleb manustada 15 minuti jooksul pärast kasutamiseks ettevalmistamist.</p>	

18. etapp. Ojemda annuse võtmiseks või andmiseks peab laps istuma püstises asendis. Asetage suukaudse annustamissüstla otsak suhu, põse sisekülje suunas.

- Lükake ravim aeglaselt suhu, surudes kolbi alla.
- **Ärge** vajutage kolbi jõuga. See võib põhjustada lämbumist.
- Laske lapsel Ojemda manustamise ajal neelata. Teie laps võib kohe pärast Ojemda allaneelamist vedelikke juua.
- Andke kindlasti kogu Ojemda annus.
- Kui teie ettenähtud annuse valmistamiseks on vaja kahte pudelit Ojemdat, korrake teise pudeliga **A-osa etappe 1...18**.
- Kui ettevalmistatud Ojemda suukaudne suspensioon ei ole 15 minuti jooksul manustatud, hävitage see.



19. etapp. Juhised teemal „Kasutatud, aegunud või kasutamata Ojemda pudelite ja suukaudsete annustamissüstalde hävitamine“ leiate **C-osast**.

B-OSA. MANUSTAMINE TOITMISSONDI KAUDU

Enne Ojemda **suukaudse suspensiooni** manustamist toitmissondi kaudu lugege järgmist teavet ja pidage enne **20. etapiga** jätkamist nõu lapse arstiga.

- Ojemdat võib arsti juhiste kohaselt manustada toitmissondi kaudu.
- Kasutage ainult toitmissondi, mille **minimaalne suurus on 12 French**.
- Kasutage alati 20 ml suukaudset annustamissüstalt (karbis kaasas), et valmistada iga Ojemda annus pudelis ette.
- Kasutage alati 20 ml ENFit-süstalt ja ENFit-adapterit (kumbki ei sisaldu karbis), et mõõta igat Ojemda annust ning manustada toitmissondi kaudu.

20. etapp. Loputage toitmissondi tootja juhiste kohaselt enne Ojemda annuse manustamist.

21. etapp.

Ojemda ettevalmistamiseks 20 ml suukaudse annustamissüstla abil järgige **A-osa etappe 1...11**. Seejärel järgige **A-osa etappe 12...17**, et tõmmata lapse Ojemda annus ENFit-süstla ja ENFit-adapteri abil süstlasse.

22. etapp. Ühendage Ojemdat sisaldav 20 ENFit-süstal toitmissondiga

23. etapp. Avaldage kolvile ühtlast survet, et manustada kogu Ojemda annus toitmissondi kaudu.

24. etapp. Loputage toitmissondi tootja juhiste kohaselt pärast iga Ojemda annuse manustamist. Kui on vaja 2 pudelit, **korrake 21. etappi** ja manustage ülejäänud annus kohe.

25. etapp. Juhised teemal „Kasutatud, aegunud või kasutamata Ojemda pudelite ja suukaudsete annustamissüstalde hävitamine“ leiate **C-osast**.

C-osa. Kasutatud, aegunud või kasutamata Ojemda pudelite ja suukaudsete annustamissüstalde hävitamine

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

LISA IV
TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE JÄRELDUSED

Euroopa Raviamet järelused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.