

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ojemda 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tovorafeniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Narančaste, ovalne filmom obložene tablete (duljine 16 mm i širine 9 mm) s utisnutom oznakom „100” na jednoj strani i „D101” na suprotnoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ojemda je indiciran kao monoterapija u liječenju bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja (engl. *low-grade glioma*, LGG) koji sadrži fuziju ili preuređenje gena *BRAF* ili mutaciju V600 gena *BRAF*, u kojih je bolest napredovala nakon jedne sistemske terapije ili više njih (za odabir bolesnika na temelju biomarkera vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje tovorafenibom treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Odabir bolesnika

Prije uzimanja tovorafeniba bolesnici moraju imati potvrdu o fuziji ili preuređenju gena *BRAF* ili mutaciji V600 gena *BRAF*, procijenjene *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom s oznakom CE i odgovarajućom namjenom. Ako IVD s oznakom CE nije dostupan, potvrdu fuzije ili preuređenja gena *BRAF* ili mutacije V600 gena *BRAF* treba procijeniti zamjenskim validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza tovorafeniba na temelju površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) iznosi 380 mg/m² jednom tjedno. Maksimalna preporučena doza iznosi 600 mg jednom tjedno (vidjeti tablicu 1).

Lijek Ojemda se može primjenjivati kao tableta s trenutnim oslobađanjem (vidjeti tablicu 1) ili oralna suspenzija (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib 25 mg/ml prašak za oralnu suspenziju).

Preporučena doza za bolesnike s površinom tijela manjom od 0,3 m² nije ustanovljena.

Tablica 1: Preporučena doza na temelju površine tijela:

Površina tijela	Preporučena doza (jednom tjedno)
0,30-0,89 m ²	Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib prašak za oralnu suspenziju
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Trajanje liječenja

Liječenje tovorafenibom treba nastaviti jednom tjedno do progresije bolesti, gubitka kliničke koristi ili neprihvatljive toksičnosti.

Propuštene ili odgođene doze

Ako se propusti doza za 3 dana ili manje, propuštenu dozu treba uzeti što je prije moguće, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako se propusti doza za više od 3 dana, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Između doza treba proći najmanje 4 dana.

Povraćanje

Ako dođe do povraćanja odmah nakon uzimanja doze, dozu treba ponoviti.

Prilagodbe doze

Rješavanje nuspojava može zahtijevati smanjenje doze, privremeni prekid liječenja ili trajni prekid liječenja.

Preporučena smanjenja doze zbog nuspojava za tablete tovorafeniba navedena su u tablici 2.

Tablica 2: Preporučena smanjenja doze zbog nuspojava

Površina tijela	Prvo smanjenje doze	Drugo smanjenje doze
0,30-1,12 m ²	Primijeniti oralnu suspenziju jednom tjedno (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib prašak za oralnu suspenziju)	Primijeniti oralnu suspenziju jednom tjedno (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib prašak za oralnu suspenziju)
1,13-1,39 m ²	400 mg jednom tjedno	Primijeniti oralnu suspenziju jednom tjedno (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib prašak za oralnu suspenziju)
≥ 1,40 m ²	500 mg jednom tjedno	400 mg jednom tjedno

Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava za tovorafenib navedene su u tablici 3.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava

Težina nuspojave ^a	Prilagodba doze ^b
<i>Krvarenje i intratumorsko krvarenje</i>	
- Nepodnošljivo, 2. stupanj 3. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
Prva pojava 4. stupnja bilo koje vrste	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
Ponavljajući 4. stupanj	Trajni prekid liječenja.
<i>Kožna toksičnost, uključujući fotoosjetljivost</i>	
- Nepodnošljivo, 2. stupanj 3. ili 4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
<i>Događaji povezani s jetrom</i>	
- AST ili ALT 3. stupnja - Bilirubin 3. stupnja	Prekinuti primjenu lijeka. Ako se stanje poboljša do ≤ 2 . stupnja ili na početnu vrijednost, nastaviti kako slijedi: - Ako se laboratorijska abnormalnost riješi u roku od 8 dana, nastaviti s istom dozom. - Ako se laboratorijska abnormalnost ne riješi u roku od 8 dana, nastaviti s manjom dozom.
Prva pojava 4. stupnja bilo koje vrste	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
Ponavljajući 4. stupanj	Trajni prekid liječenja.
<i>Ostale nuspojave</i>	
- Nepodnošljivo, 2. stupanj 3. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.

^a Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verzija 5.0.

^b Za preporučena smanjenja doze vidjeti tablicu 2.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blago abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $\leq$ gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST] $>$ GGN ili bilirubin $> 1x$ do $1,5x$ GGN i bilo koji AST). Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s umjereno abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $> 1,5x$ do $3x$ GGN i bilo koji AST) ili teško abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $> 3x$ GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s umjereno ili teško abnormalnim testovima jetrene funkcije potrebno je pažljivo nadzirati tijekom liječenja tovorafenibom.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² izračunat Schwartzovom jednadžbom ili MDRD jednadžbom) oštećenjem funkcije bubrega. Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s teškim ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo s primjenom tovorafeniba u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno, osobito u dobnoj skupini od 6 mjeseci do 2 godine. Sigurnost i djelotvornost tovorafeniba u djece mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Ojemda namijenjen je za peroralnu primjenu.

Tablete se moraju progutati cijele s vodom te se ne smiju žvakati, rezati niti drobiti. Lijek Ojemda može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2) i treba ga uzimati prema redovitom rasporedu jednom tjedno.

Lijek Ojemda treba primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika pod nadzorom odraslih.

Filmom obložene tablete i prašak za oralnu suspenziju mogu se primjenjivati naizmjenično (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib prašak za oralnu suspenziju). Za bolesnike koji ne mogu gutati ili s površinom tijela manjom od 0,9 m² treba osigurati oralnu suspenziju (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib prašak za oralnu suspenziju).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Intratumorsko krvarenje

Intratumorsko krvarenje (uključujući pojmove tumorsko krvarenje i intrakranijalno tumorsko krvarenje) zabilježeni su vrlo često u bolesnika liječenih tovorafenibom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati o riziku od intratumorskog krvarenja tijekom liječenja tovorafenibom. Rizik od tumorskog krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antikoagulanasa i antitrombocitne terapije. Potrebno je rutinski pratiti znakove i simptome krvarenja te provesti procjenu prema kliničkoj indikaciji. Pojavu događaja krvarenja treba zbrinuti privremenim prekidom doziranja ili trajnim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Ostali događaji krvarenja

U bolesnika koji su uzimali tovorafenib događaji krvarenja prijavljeni su vrlo često. Ako dođe do krvarenja, bolesnike treba liječiti prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati o riziku od krvarenja tijekom liječenja tovorafenibom. Rizik od krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antikoagulanasa i antitrombocitne terapije. Potrebno je rutinski pratiti

znakove i simptome krvarenja te provesti procjenu prema kliničkoj indikaciji. Pojavu događaja krvarenja treba zbrinuti privremenim prekidom doziranja, smanjenjem doze ili trajnim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Učinci na rast

U bolesnika liječenih tovorafenibom vrlo su često prijavljena smanjenja brzine rasta (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati o riziku od učinka na rast tijekom liječenja tovorafenibom. Praćenje rasta i razvoja treba provesti prije početka, rutinski tijekom i nakon prekida liječenja tovorafenibom.

Događaji povezani s jetrom

Događaji povezani s jetrom, posebice povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina, prijavljeni su vrlo često u bolesnika liječenih tovorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Praćenje testova funkcije jetre, uključujući razine AST-a, ALT-a, bilirubina treba obaviti prije početka liječenja, 1 mjesec nakon početka liječenja i rutinski tijekom liječenja tovorafenibom. Potrebno je prekinuti primjenu pa nastaviti s istom ili smanjenom dozom nakon poboljšanja ili trajno prekinuti primjenu tovorafeniba na temelju ozbiljnosti (vidjeti dio 4.2).

Kožna toksičnost, uključujući fotoosjetljivost

U bolesnika liječenih tovorafenibom vrlo su često prijavljeni osip, uključujući događaje fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog novih ili pogoršanja postojećih kožnih reakcija. Konzultacije s dermatolozima i uvođenje potporne skrbi treba razmotriti prema kliničkoj indikaciji. Bolesnike i njegovatelje potrebno je savjetovati o riziku od osipa i fotoosjetljivosti tijekom liječenja tovorafenibom. Tijekom liječenja tovorafenibom preporučuje se primjena mjera opreza protiv izlaganja ultraljubičastom zračenju, kao što su uporaba kreme za sunčanje (SPF ≥ 50), sunčanih naočala i/ili zaštitne odjeće. Liječenje treba prekinuti, nastaviti smanjenom dozom ili trajno prekinuti na temelju ozbiljnosti nuspojave (vidjeti dio 4.2 i dio 4.8).

Žene reproduktivne dobi/ kontracepcija u žena i muškaraca

Prije početka liječenja žena reproduktivne dobi potrebno je dati odgovarajuće savjete o učinkovitim metodama kontracepcije. Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu nehormonsku kontracepciju, kao što je mehanička metoda, tijekom terapije i tijekom 28 dana nakon posljednje doze tovorafeniba (vidjeti dio 4.5 i dio 4.6). Bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati kondome i učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tovorafenibom i tijekom 2 tjedna nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Tumori povezani s neurofibromatozom tipa 1 (NF1)

Na temelju nekliničkih podataka iz modela NF1 bez promjena gena *BRAF*, tovorafenib može potaknuti rast tumora u bolesnika s tumorima povezanim s NF1 (vidjeti dio 5.3). Potrebno je potvrditi dokaze o promjeni gena *BRAF* prije početka liječenja tovorafenibom.

Udio natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na tovorafenib

Tovorafenib je supstrat metabolizirajućeg enzima CYP2C8.

Snažni ili umjereni inhibitori CYP2C8

Predviđa se da će snažni ili umjereni inhibitori CYP2C8 povećati izloženost tovorafenibu na temelju mehanicističkog razumijevanja njegove eliminacije, što može povećati rizik od nuspojava s tovorafenibom (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tovorafeniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP2C8 (npr. gemfibrozilom).

Snažni ili umjereni induktori CYP2C8

Predviđa se da će j ili umjereni induktori CYP2C8 smanjiti izloženost tovorafenibu na temelju mehanicističkog razumijevanja njegove eliminacije, što može smanjiti djelotvornost tovorafeniba (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tovorafeniba sa snažnim ili umjerenim induktorom CYP2C8 (npr. karbamazepinom).

Učinci tovorafeniba na druge lijekove

Supstrati CYP3A

Tovorafenib je induktor CYP3A. Očekuje se da će istodobna primjena tovorafeniba smanjiti izloženost određenim supstratima CYP3A, što može smanjiti učinkovitost tih supstrata (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tovorafeniba s određenim supstratima CYP3A (npr. takrolimusom) gdje minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih terapijskih neuspjeha. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, pratite bolesnike zbog mogućeg gubitka djelotvornosti, osim ako nije drugačije preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za supstrate CYP3A.

Istodobna primjena tovorafeniba s hormonskim kontraceptivima (supstratima CYP3A) može hormonske kontraceptive učiniti neučinkovitim (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu hormonskih kontraceptiva s tovorafenibom. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, mora se upotrebljavati dodatna učinkovita nehormonska kontracepcijska metoda tijekom istodobne primjene i tijekom 28 dana nakon prekida primjene tovorafeniba.

Supstrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

In vitro podaci ukazuju na to da tovorafenib može potencijalno inducirati CYP1A2 i CYP2B6 te inhibirati CYP2C8 i CYP2C9. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika kod istodobne primjene tovorafeniba s lijekovima koji se metaboliziraju putem ovih enzima.

Supstrati prijenosnika

In vitro podaci ukazuju na to da tovorafenib može potencijalno inhibirati BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i MATE1. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika kod istodobne primjene tovorafeniba s lijekovima koji su supstrati ovih prijenosnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi trebaju obaviti test trudnoće prije početka liječenja tovorafenibom. Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i tijekom 28 dana nakon prekida liječenja tovorafenibom. Tovorafenib može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva te je potrebno upotrebljavati učinkovitu nehormonsku kontracepciju, poput mehaničke metode (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati kondome i učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja tovorafenibom i tijekom 2 tjedna nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tovorafeniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tovorafenib se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus. Trudnice treba upozoriti na mogući rizik za fetus. Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja tovorafeniba, bolesnicu treba obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tovorafenib u majčino mlijeko. Rizik za dojenče ne može se isključiti, stoga dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tovorafenibom i tijekom dodatna 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učincima tovorafeniba na plodnost u ljudi. Na temelju nalaza u životinja, tovorafenib može utjecati na plodnost u mužjaka i ženki reproduktivnog potencijala i možda nije reverzibilan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tovorafenib može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri procjeni sposobnosti bolesnika za obavljanje zadataka koji zahtijevaju prosudbu, motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika te profil nuspojava tovorafeniba. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost da tovorafenib izazove umor, što može utjecati na te aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tovorafeniba temelji se na objedinjenim podacima 137 bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s relapsnim ili refraktornim pedijatrijskim LGG-om s promjenama gena *BRAF* u jednom kliničkom ispitivanju (FIREFLY-1, skupine 1 i 2). Medijan trajanja liječenja iznosio je 22,5 mjeseci (raspon: 0,7 mjeseci do 32,1 mjeseca). Karakteristike populacije za analizu sigurnosti sastojale su se od bolesnika s medijanom dobi od 9 godina (raspon: 1 do 24 godine); 3 (2%) bolesnika bila su u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine, 93 (68 %) bolesnika bila su u dobi od 2 godine do < 12 godina, dok je 41 (30 %) bolesnik bio u dobi od >12 godina.

Najčešće nuspojave lijeka prema pojedinačnim MedDRA preferiranim terminima bile su promjene boje kose (77,4 %), povišena kreatin fosfokinaza u krvi (62,0 %), umor (60,6 %), anemija (60,6 %), povraćanje (56,2 %), hipofosfatemija (52,6%), glavobolja (52,6 %), makulo-papularni osip (50,4 %), pireksija (46,7 %), usporenje rasta (43,1 %), suha koža (40,9 %), povišena aspartat aminotransferaza (38,0 %), povišena laktat dehidrogenaza u krvi (38,0 %), mučnina (37,2 %), konstipacija (36,5 %), infekcija gornjih dišnih putova (35,8 %), akneiformni dermatitis (34,3 %), epistaksa (32,1 %), smanjen apetit (29,9 %) i paronihija (29,9 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su usporenje rasta (6,6 %), povraćanje (6,6 %) i tumorsko krvarenje (5,1 %).

Najčešće prijavljena nuspojava koja je dovela do smanjenja doze tovorafeniba u > 5 % bolesnika bila je makulo-papularni osip (5,1 %). Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do privremenog prekida doziranja tovorafeniba u > 5 % bolesnika bile su pireksija (13,9 %), makulo-papularni osip (10,2 %), povraćanje (10,2 %), umor (5,8 %), mučnina (5,1 %), glavobolja (5,1 %) i povišena alanin aminotransferaza (5,1 %).

Nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja tovorafenibom u više od jednog bolesnika bile su usporenje rasta (2,9 %) i tumorsko krvarenje (2,9 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih monoterapijom tovorafenibom u ispitivanju FIREFLY-1 (n = 137) navedene su u tablici 4. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave prijavljene u pedijatrijskih bolesnika s LGG-om u ispitivanju FIREFLY-1 (n = 137)

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcije gornjeg dišnog sustava, paronihija, virusna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit, hipokalemija, hipoalbuminemija, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Poremećaji oka	
Često	Blefaritis, suhe oči
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Krvarenje ^b , intratumorsko krvarenje ^c , navale crvenila
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Povraćanje, mučnina, konstipacija, bol u abdomenu ^d , stomatitis ^e , proljev ^f
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip ^g , promjene boje kose, suha koža ^h , akneiformni dermatitis ⁱ , svrbež, promjena boje kože ^j , alopecija, reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Smanjena brzina rasta ^k , bol u ekstremitetima, mialgija, artralgiya
Opći poremećaji	
Vrlo često	Umor, vrućica, edem ^l

Pretrage	
Vrlo često	Snižena razina fosfata u krvi ^m , povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjena tjelesna težina, povišena razina alanin aminotransferaze, smanjen broj limfocita, povišena razina bilirubina u krvi, smanjen broj leukocita
Često	Eozinofilija
^a Uključuje pojam snižena razina hemoglobina ^b Uključuje pojmove epistaksa, kontuzija, krvarenje gingive, hematoma, petehije, krvarenje u probavnom sustavu, hematemeza, hematohezija, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava, purpura, subduralno krvarenje, vaginalno krvarenje ^c Uključuje pojmove krvarenje tumora i intrakranijalno krvarenje tumora ^d Uključuje pojam bol u gornjem abdomenu ^e Uključuje pojmove aftozni ulkus, ulceracije u ustima, heilitis, angularni heilitis, ulceracije usana ^f Uključuje pojam enterokolitis ^g Uključuje pojmove makulo-papularni osip, ekcem, eritematozni osip, papularni osip, pustularni osip, dermatitis, erupcija lijeka, ekfolijacija kože, bulozni dermatitis, folikularni osip, makularni osip, pruritični osip, multififormni eritem, vezikularni osip ^h Uključuje pojmove ispucale usne, suhe usne, kseroderma ⁱ Uključuje pojam akne ^j Uključuje pojmove depigmentacija kože, hiperpigmentacija kože, hipopigmentacija kože, melanocitni nevus ^k Uključuje pojam zastoj u rastu ^l Uključuje pojmove edem lica, oticanje lica, periorbitalni edem, oticanje oka, periferni edem, periferno oticanje, edem usana, edem vulve ^m Uključuje pojam hipofosfatemija	

Opis odabranih nuspojava

Intratumorsko krvarenje

U ispitivanju FIREFLY-1, intratumorsko krvarenje (uključujući pojmove tumorsko krvarenje i intrakranijalno tumorsko krvarenje) uočeno je u 13,9 % bolesnika; 3,6 % bolesnika prijavilo je događaje stupnja ≥ 3 , dok je 0,7 % bolesnika prijavilo događaj 5. stupnja. Tovorafenib je trajno prekinut zbog intratumorskog krvarenja u 2,9 % bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 239,2 dana (medijan: 206 dana; raspon 23 - 671 dana), dok je prosječno trajanje početne pojave intratumorskog krvarenja bilo 30,8 dana (medijan: 19,5 dana; raspon: 1 dan do 88 dana).

Ostali događaji krvarenja

U ispitivanju FIREFLY-1, drugi događaji krvarenja zabilježeni su u 40,1 % pedijatrijskih bolesnika, a događaji stupnja ≥ 3 pojavili su se u njih 2,2 %. Najčešći događaj krvarenja (epistaksa) prijavljen je u 32,1 % bolesnika te je većina bila 1. stupnja. Jedan bolesnik imao je epistaksu 3. stupnja. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 124,5 dana (medijan: 77 dana; raspon 4 dana - 617 dana), dok je prosječno trajanje početne pojave krvarenja bilo 78,1 dan (medijan: 9 dana; raspon: 1 dan - 428 dana).

Usporenje rasta

Bolesnici liječeni tovorafenibom do 24 mjeseca pokazali su smanjenje Z-vrijednosti za visinu u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s normativnim podacima koji se podudaraju s dobi i spolom, iako se može očekivati da djeca s pedijatrijskim LGG-om imaju promijenjene stope rasta u usporedbi s djecom bez raka. U ispitivanju FIREFLY-1, usporenje rasta prijavljeno je u 44,5 % bolesnika u dobi od 18 godina ili mlađih. Usporenje rasta rezultiralo je prekidom doziranja u 5,1 % bolesnika i smanjenjem doze u 2,2 % bolesnika. Među bolesnicima u kojih je došlo do usporenja rasta koji su podvrgnuti rendgenskim snimkama šake radi procjene starosti kostiju nije bilo dokaza o prijevremenom zatvaranju epifiznih ploča rasta ili napredovanju starosti kostiju. Usporenje rasta rezultiralo je trajnim prekidom u 2,9 % bolesnika. Bolesnici praćeni nakon privremenog prekida liječenja tovorafenibom pokazali su oporavak brzine rasta i povećanje Z-vrijednosti.

Događaji povezani s jetrom

U ispitivanju FIREFLY-1, povišen ALT zabilježen je u 24,8 % bolesnika koji su uzimali tovorafenib. Povišen AST pojavio se u 38 % bolesnika koji su uzimali tovorafenib. Povišenja ALT-a i AST-a stupnja ≥ 3 opažena su u 5,8 %, odnosno 2,9 % bolesnika. Uz to je povišen bilirubin prijavljen u 14,6 % bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa povišenog ALT-a bilo je 215,3 dana (raspon: 1 - 672 dana), povišenog AST-a bilo je 123,4 dana (raspon: 12 - 813 dana), a povišenog bilirubina bilo je 79,6 dana (raspon: 13 - 645 dana). Povišeni ALT koji je doveo do privremenog prekida doziranja zabilježen je u 5,1 % bolesnika, a do smanjenja doze u 1,5 % bolesnika, dok je povišeni AST doveo do prekida doziranja u 2,9 % bolesnika te do smanjenja doze u 0,7 % bolesnika. Povišen bilirubin koji je doveo do privremenog prekida doziranja zabilježen je u 0,7 % bolesnika, bez potrebe za smanjenjem doze u bilo kojeg bolesnika.

Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi

U ispitivanju FIREFLY-1, 62 % bolesnika prijavilo je povišenje razine kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) u krvi. Njih 12,4 % prijavili su događaje stupnja ≥ 3 . Nijedan događaj nije bio ozbiljan. Od bolesnika koji su prijavili povećanje CPK-a, većina (61,2 %) je prijavila povećanje unutar prva 4 tjedna od početka liječenja tovorafenibom. Neki su bolesnici imali više epizoda. Povećan CPK doveo je do privremenog prekida doziranja u 3,6 % bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 98,5 dana (medijan: 29 dana; raspon: 4 dana do 701 dana). Srednje trajanje početne pojave događaja iznosilo je 238,4 dana (medijan: 122 dana; raspon: 8 dana - 926 dana).

Anemija

U ispitivanju FIREFLY-1, anemija je prijavljena u 61,3 % bolesnika. Njih 13,1 % prijavili su anemiju stupnja ≥ 3 . Većina tih bolesnika (54,8 %) prijavili su događaj anemije unutar 60 dana od početka liječenja tovorafenibom. U jednog je bolesnika došlo do ozbiljnog događaja. Nijedan bolesnik nije trajno prekinuo liječenje zbog anemije; 2,2 % bolesnika prijavilo je anemiju koja je zahtijevala privremeni prekid doziranja ili prilagodbu doze. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 107,4 dana (medijan: 57 dana; raspon: 8 - 737 dana). Srednje trajanje početne pojave anemije iznosilo je 207,1 dan (medijan 89,5 dana; raspon: 1 dan - 826 dana).

Kožna toksičnost, uključujući fotoosjetljivost

U ispitivanju FIREFLY-1, osip se pojavio u 83,2 % bolesnika. Događaji su većinom bili blagi te je 12,4 % bolesnika prijavilo događaje stupnja ≥ 3 . Osip je doveo do privremenog prekida doziranja u 16,1 % bolesnika i smanjenja doze u 8,8 % bolesnika, dok je 1 (0,7 %) bolesnik trajno prekinuo liječenje zbog pruritičnog osipa. Prosječno vrijeme do nastupa osipa od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 87,6 dana (medijan: 14,5 dana; raspon: 1 dan - 617 dana), dok je prosječno trajanje početne pojave osipa iznosilo 103 dana (medijan: 43 dana; raspon: 1 dan - 777 dana). Fotoosjetljivost se pojavila u 14,6 % bolesnika, uključujući jedan događaj 3. stupnja u jednog bolesnika (0,7 %), što je rezultiralo privremenim prekidom doziranja u jednog bolesnika (0,7 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lijekom tovorafenib. Ako dođe do predoziranja, potrebno je prekinuti primjenu tovorafeniba i po potrebi suportivno liječiti bolesnika uz odgovarajući nadzor. Budući da se tovorafenib u velikoj mjeri veže za proteine plazme, hemodijaliza vjerojatno neće biti učinkovita u liječenju predoziranja tovorafenibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastično sredstvo, inhibitor protein kinaze, BRAF inhibitor serin-treonin-kinaze, ATK oznaka: L01EC04

Mehanizam djelovanja

Tovorafenib je selektivni mali molekularni inhibitor RAF kinaze tipa II koji prodire u središnji živčani sustav. Inhibira mutirani gen *BRAF* V600E, divlji tip gena *BRAF* i divlji tip CRAF kinaze, uključujući RAF monomere i dimere te fuzije gena *BRAF*, čime suzbija aktivaciju puta mitogen-aktivirane proteinske kinaze (engl. *mitogen activated protein kinase*, MAPK) (vidjeti dio 5.3).

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziološko ispitivanje srca

Pri preporučenoj dozi tovorafeniba od 380 mg/m² peroralno jednom tjedno (ne smije se premašiti 600 mg), nije primijećeno prosječno produljenje QT intervala > od 20 milisekundi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tovorafeniba procijenjena je u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom (FIREFLY-1 [skupina 1]). Podobni bolesnici (n = 76), u dobi od 6 mjeseci do 25 godina, morali su imati relapsni ili refraktorni pedijatrijski gliom niskog stupnja (engl. *low-grade glioma*, LGG) koji je sadržavao aktivirajuću promjenu gena *BRAF* na temelju lokalnih laboratorijskih ispitivanja. Bolesnici su također morali imati najmanje jednu mjerljivu leziju kako je definirano kriterijem RANO 2010. Svi su bolesnici prethodno primili barem jednu liniju sistemske terapije i imali su dokumentirane dokaze radiografske progresije. Isključeni su bolesnici s tumorima koji imaju dodatne aktivacijske molekularne promjene (npr. IDH1/2 mutacije, FGFR mutacije) ili bolesnici s poznatom ili suspektom dijagnozom neurofibromatoze tipa 1 (NF1).

Bolesnici su primali tovorafenib u dozi od približno 420 mg/m² peroralno jednom tjedno (raspon: 290 do 476 mg/m²; 0,76 - 1,25 puta veće od preporučene doze) prema površini tijela s maksimalnom dozom od 600 mg do progresije bolesti, gubitka kliničke koristi ili neprihvatljive toksičnosti.

Procjene tumora obavljale su se svakih 12 tjedana.

Glavne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) bolesnika procijenjena neovisnom procjenom na temelju procjene odgovora u neuroonkologiji za gliom visokog stupnja (engl. *Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*, RANO-HGG), kao primarna mjera ishoda, i procjene odgovora u pedijatrijskoj neuroonkologiji za gliom niskog stupnja (engl. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, RAPNO-LGG). Dodatne mjere ishoda za djelotvornost bile su trajanje odgovora, vrijeme do odgovora, ORR i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema neovisnoj procjeni na temelju kriterija RANO-LEGG (2011.).

Medijan dobi iznosio je 8,5 godina (raspon: 2 do 21 godine); 14 bolesnika bilo je mlađe od 6 godina, njih 42 imali su od 6 do 12 godina, 15 između 12 i 16 godina te je 6 bolesnika bilo starije od 16 godina i mlađe od 25 godina; 53 % bili su muškarci; 61 % bili su bijelci, a 93 % imalo je funkcionalni status Karnofsky/Lansky od 80 do 100. Bolesnici su primili medijan od 3 prethodna sistemska režima (raspon: od 1 do 9), uključujući 22 %, 26 %, 21 % odnosno 30 % onih koji su primili 1, 2, 3 i > 3 prethodna sistemska režima. Najčešće prethodne sistemske terapije bile su kemoterapijski režimi (karboplatin i vinkristin). Inhibitorom puta MAP kinaze prethodno je liječeno 46 bolesnika (60 %). Najčešće lokacije tumora bile su vidni put (51 %), duboke središnje strukture (12 %), moždano deblo (8 %), mali mozak (7 %) i cerebralna hemisfera (5 %). Fuziju ili preuređenje gena *BRAF* imala su 63 bolesnika (83 %) dok je 13 bolesnika (17 %) imalo mutaciju V600.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 23,7 mjeseci (raspon: 0,7 mjeseci do 32,1 mjeseca).

Prema planu ispitivanja, bolesnici su također mogli ući u neobvezni planirani privremeni prekid liječenja nakon završetka 26 ciklusa terapije/24 mjeseca liječenja i prema odluci ispitivača: 43 % (33/76) bolesnika bilo je u planiranom privremenom prekidu liječenja, dok je njih 14 % (11/76) ostalo na liječenju. Od bolesnika koji su ušli u razdoblje planiranog privremenog prekida liječenja, 3 bolesnika (9,1 %) ponovno su liječena tovorafenibom nakon kliničkih ili radiografskih dokaza progresije bolesti.

Na temelju kriterija RANO HGG prema neovisnoj procjeni, od 69 bolesnika koji su se mogli procijeniti, ORR je bio 71,0 % (58,8; 81,3; 95-postotni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI)), s potpunim odgovorom kod 23,2 % bolesnika, djelomičnim odgovorom kod 47,8 % i stabilnom bolešću kod 21,7 %. Medijan trajanja odgovora bio je 19,7 mjeseci (95 % CI: 13,7; nije moguće procijeniti).

Rezultati djelotvornosti na temelju RAPNO-LGG prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti na temelju neovisnog pregleda u ispitivanju FIREFLY-1 (skupina 1)

Parametar djelotvornosti	RAPNO-LGG N = 76*
Ukupna stopa odgovora	
ORR (CR+PR+MR) 95-postotni CI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Najbolji ukupni odgovor	
Potpuni odgovor (engl. <i>Complete Response</i> , CR), n (%)	0 (0)
Djelomični odgovor (engl. <i>Partial Response</i> , PR), n (%)	29 (38,2 %)
Manji odgovor (engl. <i>Minor Response</i> , MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilna bolest (engl. <i>Stable disease</i> , SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progresivna bolest (engl. <i>Progressive disease</i> , PD), n (%)	13 (17,1 %)
Trajanje odgovora (engl. <i>Duration of Response</i>, DoR)	
Medijan (95-postotni CI) ^b , mjeseci	18,0 (12,0; 22,8)
Stopa DoR-a nakon ≥ 12 mjeseci (95-postotni CI) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Stopa DoR-a nakon ≥ 24 mjeseca (95-postotni CI) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Kratice: RAPNO-LGG = procjena odgovora u pedijatrijskoj neuroonkologiji za gliom niskog stupnja (engl. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma*);

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

*Najmanje jedna mjerljiva lezija prema relevantnim kriterijima snimanja na početku na temelju kriterija RAPNO-LGG.

^aNa temelju Clopper-Pearsonovog točnog intervala pouzdanosti.

^bNa temelju Kaplan-Meierove procjene.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je do srpnja 2030. odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ojemda u ispitivanju FIREFLY-2, u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje pedijatrijskog glioma niskog stupnja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri tovorafeniba prikazani su kao srednja vrijednost (CV%), ako nije drugačije naznačeno. Na temelju modela populacijske farmakokinetike, maksimalna koncentracija tovorafeniba u stanju dinamičke ravnoteže ($C_{\max}$) iznosi 6,9 µg/ml (23 %), a površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) iznosi 508 µg.h/ml (31 %). Vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže tovorafeniba iznosi 12 dana (33 %). Izloženost tovorafenibu povećava se proporcionalno dozi. Ne dolazi do klinički značajne akumulacije tovorafeniba.

Apsorpcija

Na temelju kliničkog ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, medijan (minimum, maksimum) vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi ($T_{\max}$) iznosi 3 sata (1,5 sati; 4 sata), nakon jedne doze tableta ili oralne suspenzije.

Utjecaj hrane

Na temelju kliničkog ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, nisu primijećene klinički značajne razlike $C_{\max}$ i AUC-a tovorafeniba nakon primjene tableta s obrokom bogatim mastima (približno 859 ukupnih kalorija, 54 % masti) u usporedbi s primjenom natašte, ali je $T_{\max}$ odgođen na 6,5 sati.

Distribucija

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, prividni volumen distribucije tovorafeniba iznosi 60 l/m² (23 %). Tovorafenib se 97,5 % veže za proteine ljudske plazme *in vitro*. Tovorafenib se visoko veže za proteine albumina (≈ 95 %) i umjereno za alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformacija

Tovorafenib se prvenstveno metabolizira putem aldehid oksidaze i CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 i CYP2C19 metaboliziraju tovorafenib u manjoj mjeri.

Ispitivanja interakcija lijekova

Ispitivanja in vitro

Enzimi CYP450: Tovorafenib inhibira CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A, ali potencijalno ne inhibira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2D6 u klinički relevantnim koncentracijama.

Tovorafenib potencijalno inducira CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19 u klinički relevantnim koncentracijama.

Sustavi prijenosnika: Tovorafenib nije supstrat proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1 i OATP1B3. Tovorafenib nije procijenjen kao supstrat OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K i OCT2. Tovorafenib potencijalno inhibira BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i MATE1 u klinički relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, terminalni poluvijek tovorafeniba iznosi približno 56 sati (33 %), a prividni klirens iznosi 0,7 l/h/m² (31 %). Na temelju kliničkog ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog tovorafeniba, 66,1 % ukupne radioaktivno obilježene doze pronađeno je u stolici (8,6 % nepromijenjeno), dok je 28,7 % doze pronađeno u urinu (0,2 % nepromijenjeno).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici tovorafeniba na temelju dobi (raspon: 1 do 94 godine). C_{max} i AUC u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 11 mjeseci do 17 godina bili su unutar raspona vrijednosti opaženih u odraslih koji su primali istu dozu po tjelesnoj površini.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, nisu primijećene klinički značajne razlike tovorafeniba u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² izračunato Schwartzovom jednadžbom ili MDRD jednadžbom). Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s teškim (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, analizom farmakokinetičkih podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja, nisu primijećene klinički značajne razlike tovorafeniba u bolesnika s blago abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $\leq$ gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) > GGN ili bilirubin > 1 do 1,5x GGN i bilo koji AST). Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s umjereno abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin > 1,5x do 3x GGN i bilo koji AST) ili teško abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao ukupni bilirubin > 3x GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Nisu primijećene klinički značajke razlike u farmakokinetici tovorafeniba na temelju rase (bijela, crna, azijska).

Spol

Nisu primijećene klinički značajke razlike u farmakokinetici tovorafeniba na temelju spola.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Izloženost tovorafenibu povezana je sa smanjenjem Z-vrijednosti visine za dob u pedijatrijskih bolesnika. Tijekom liječenja tovorafenibom postoji rizik od smanjene visine za dob. Veća izloženost tovorafenibu bila je povezana s povećanim rizikom od nuspojava, kao što su kožni osip i povišeni jetreni enzimi (AST i ALT) (vidjeti dio 4.8). Odnos izloženosti i odgovora za ukupnu stopu odgovora na temelju RAPNO-LGG-a nije bio klinički značajan u rasponu doza od 290 do 476 mg/m² (0,76 - 1,25 puta veće od preporučene doze).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

In vitro je tovorafenib povećao fosforilaciju izvanstanične signalno regulirane kinaze (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK) pri klinički relevantnim koncentracijama u stanicama s gubitkom funkcije zbog neurofibromatoze tipa 1 (engl. *neurofibromatosis Type 1-loss of function*, NF1-LOF), što ukazuje na aktivaciju, a ne inhibiciju, puta MAP kinaze. U NF1 genetički modificiranom mišjem modelu pleksiformnog neurofibroma bez promjene gena *BRAF*, tovorafenib nije imao antitumorsku aktivnost (vidjeti dio 4.4) i iako nije bilo statistički značajno, povećanje volumena tumora zabilježeno je u 2/12 miševa (približno 17 %).

U hERG-transfektiranim HEK293 stanicama, hERG kanal bio je inhibiran, što ukazuje na potencijal za produljenje QT intervala. Koncentracija pri kojoj dolazi do 50% inhibicije bila je 8,9 μ M, što je 32 puta više od kliničke koncentracije nevezanog lijeka u plazmi kod odraslih.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom relevantnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Tovorafenib nije bio kancerogen u ispitivanju u trajanju od 26 tjedana (ili šest mjeseci) u transgeničnih miševa pri izloženosti približno 0,6 puta većoj od izloženosti u ljudi (AUC) pri preporučenoj dozi za ljude. Na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, tovorafenib se ne smatra genotoksičnim pri klinički relevantnim izloženostima.

U preliminarnom ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, ukupni gubitak legla zbog rane resorpcije uočen je u svih ženki pri razinama izloženosti nižim od preporučene doze za ljude. To je dovelo do nedostatka fetusa dostupnih za daljnje ispitivanje i objašnjava izostanak daljnjih razvojnih ispitivanja (pivotalna ispitivanja embriofetalnog razvoja i ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja).

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u ženki štakora, tovorafenib je smanjio broj trudnoća, žutih tijela i živih embrija te je povećao gubitke nakon implantacije pri dozama koje su bile približno 0,8 puta veće od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi na temelju AUC-a.

U toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza u štakora u trajanju do 3 mjeseca, nalazi povezani s tovorafenibom u ženki štakora uključivali su reverzibilno povećanu debljinu vaginalne sluznice, povećanu veličinu i/ili broj krvarećih žutih tijela i krvarenja te nereverzibilne cistične folikule, smanjenje žutih tijela i hiperplaziju intersticijskih stanica u jajnicima pri dozama približno 0,4 puta većima od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi na temelju AUC-a. Tovorafenib je u mužjaka štakora smanjio težinu epididimisa i testisa, što je koreliralo s reverzibilnom tubularnom degeneracijom/atrofijom testisa i smanjenjem epididimalne sperme pri dozama približno 0,3 puta većima od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi na temelju AUC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
kopovidon
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična

Film ovojnica

hipromeloza
makrogol
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)
željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Ojemda pakiran je u blisterima od poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) laminiranog između polivinilklorida (PVC) i aluminijske folije, koji sadrže 4, 5 ili 6 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 16, 20 ili 24 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ojemda 25 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica lijeka Ojemda sadržava 300 mg tovorafeniba. Jedna bočica oralne suspenzije nakon rekonstitucije sadržava 12 ml tovorafeniba u dozi od 25 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ojemda je indiciran kao monoterapija u liječenju bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja (engl. *low-grade glioma*, LGG) koji sadrži fuziju ili preuređenje gena *BRAF* ili mutaciju V600 gena *BRAF*, u kojih je bolest napredovala nakon jedne sistemske terapije ili više njih (za odabir bolesnika na temelju biomarkera vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje tovorafenibom treba započeti i nadzirati kvalificirani liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Odabir bolesnika

Prije uzimanja tovorafeniba bolesnici moraju imati potvrdu o fuziji ili preuređenju gena *BRAF* ili mutaciji V600 gena *BRAF*, procijenjenoe *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom s oznakom CE i odgovarajućom namjenom. Ako IVD s oznakom CE nije dostupan, potvrdu fuzije ili preuređenja gena *BRAF* ili mutacije V600 gena *BRAF* treba procijeniti zamjenskim validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza tovorafeniba na temelju površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) iznosi 380 mg/m² jednom tjedno. Maksimalna preporučena doza iznosi 600 mg jednom tjedno (vidjeti tablicu 1).

Ojemda se može primjenjivati kao oralna suspenzija (vidjeti tablicu 1) ili kao tableta s trenutnim oslobađanjem (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib 100 mg filmom obložene tablete). Preporučena doza za bolesnike s površinom tijela manjom od 0,3 m² nije ustanovljena.

Tablica 1: Preporučena doza na temelju površine tijela:

Površina tijela	Volumen doze*	Preporučena doza (jednom tjedno)
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

*Maksimalna doza po bočici je 300 mg (12 ml).

Trajanje liječenja

Liječenje tovorafenibom treba nastaviti jednom tjedno do progresije bolesti, gubitka kliničke koristi ili neprihvatljive toksičnosti.

Propuštene ili odgođene doze

Ako se propusti doza za 3 dana ili manje, propuštenu dozu treba uzeti što je prije moguće, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Ako se propusti doza za više od 3 dana, propuštenu dozu treba preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Između doza treba proći najmanje 4 dana.

Povraćanje

Ako dođe do povraćanja odmah nakon uzimanja doze, dozu treba ponoviti.

Prilagodbe doze

Rješavanje nuspojava može zahtijevati smanjenje doze, privremeni prekid liječenja ili trajni prekid liječenja.

Preporučena smanjenja doze zbog nuspojava za tovorafenib oralnu suspenziju navedena su u tablici 2.

Tablica 2: Preporučena smanjenja doze zbog nuspojava

Površina tijela	Prvo smanjenje doze		Drugo smanjenje doze	
	Volumen	Doza	Volumen	Doza
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

Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava za tovorafenib navedene su u tablici 3.

Tablica 3: Preporučene prilagodbe doze zbog nuspojava

Težina nuspojave ^a	Prilagodba doze ^b
<i>Krvarenje i intratumorsko krvarenje</i>	
- Nepodnošljivo, 2. stupanj 3. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
Prva pojava 4. stupnja bilo koje vrste	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
Ponavljajući 4. stupanj	Trajni prekid liječenja.
<i>Kožna toksičnost, uključujući fotoosjetljivost</i>	
- Nepodnošljivo, 2. stupanj 3. ili 4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
<i>Događaji povezani s jetrom</i>	
- AST ili ALT 3. stupnja - Bilirubin 3. stupnja	Prekinuti primjenu lijeka. Ako se stanje poboljša do ≤ 2 . stupnja ili na početnu vrijednost, nastaviti kako slijedi: - Ako se laboratorijska abnormalnost riješi u roku od 8 dana, nastaviti s istom dozom. - Ako se laboratorijska abnormalnost ne riješi u roku od 8 dana, nastaviti s manjom dozom.
Prva pojava 4. stupnja bilo koje vrste	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
Ponavljajući 4. stupanj	Trajni prekid liječenja.
<i>Ostale nuspojave</i>	
- Nepodnošljivo, 2. stupanj 3. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.
4. stupanj	Prekinuti primjenu lijeka. - Ako se stanje poboljša do 0.-1. stupnja, nastaviti sa smanjenom dozom. - Ako se stanje ne poboljša, razmotriti trajni prekid liječenja.

^a Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verzija 5.0.

^b Za preporučena smanjenja doze vidjeti tablicu 2.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blago abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $\leq$ gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST] $>$ GGN ili bilirubin $> 1x$ do $1,5x$ GGN i bilo koji AST). Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s umjereno abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $> 1,5x$ do $3x$ GGN i bilo koji AST) ili teško abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin $> 3x$ GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 5.2).

Bolesnike s umjereno ili teško abnormalnim testovima jetrene funkcije potrebno je pažljivo nadzirati tijekom liječenja tovorafenibom.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² izračunat Schwartzovom jednadžbom ili MDRD jednadžbom) oštećenjem funkcije bubrega. Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s teškim ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo s primjenom tovorafeniba u pedijatrijskoj populaciji je ograničeno, osobito u dobnoj skupini od 6 mjeseci do 2 godine. Sigurnost i djelotvornost tovorafeniba u djece mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Ojemda namijenjen je za peroralnu primjenu.

Ako bolesnik ne može gutati i ima nazogastričnu sondu *in situ*, prašak za oralnu suspenziju može se primijeniti putem sonde (vidjeti dio 6.6).

Lijek Ojemda može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2) i treba ga uzimati prema redovitom rasporedu jednom tjedno.

Lijek Ojemda treba primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika pod nadzorom odraslih.

Ojemda prašak za oralnu suspenziju mora se rekonstituirati prije primjene (vidjeti dio 6.6). Prije prve primjene oralne suspenzije njegovatelj (po potrebi i bolesnike) treba uputiti u pravilnu pripremu, dozu i primjenu lijeka Ojemda.

Detaljne upute o pripremi i primjeni praška za oralnu suspenziju nalaze se u dijelu 6.6 i na kraju upute o lijeku.

Prašak za oralnu suspenziju i filmom obložene tablete mogu se primjenjivati naizmjenično (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tovorafenib 100 mg filmom obložene tablete). Za bolesnike koji ne mogu gutati ili s površinom tijela manjom od 0,9 m² treba osigurati oralnu suspenziju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Intratumorsko krvarenje

Intratumorsko krvarenje (uključujući pojmove tumorsko krvarenje i intrakranijalno tumorsko krvarenje) zabilježeni su vrlo često u bolesnika liječenih tovorafenibom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati o riziku od intratumorskog krvarenja tijekom liječenja tovorafenibom. Rizik od tumorskog krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antikoagulanasa i antitrombotične terapije. Potrebno je rutinski pratiti znakove i simptome krvarenja te provesti procjenu

prema kliničkoj indikaciji. Pojavu događaja krvarenja treba zbrinuti privremenim prekidom doziranja ili trajnim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Ostali događaji krvarenja

U bolesnika koji su uzimali tovorafenib događaji krvarenja prijavljeni su vrlo često. Ako dođe do krvarenja, bolesnike treba liječiti prema kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati o riziku od krvarenja tijekom liječenja tovorafenibom. Rizik od krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antikoagulanasa i antitrombocitne terapije. Potrebno je rutinski pratiti znakove i simptome krvarenja te provesti procjenu prema kliničkoj indikaciji. Pojavu događaja krvarenja treba zbrinuti privremenim prekidom doziranja, smanjenjem doziranja ili trajnim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Učinci na rast

U bolesnika liječenih tovorafenibom vrlo su često prijavljena smanjenja brzine rasta (vidjeti dio 4.8). Bolesnike i njegovatelje treba savjetovati o riziku od učinka na rast tijekom liječenja tovorafenibom. Praćenje rasta i razvoja treba provesti prije početka, rutinski tijekom i nakon prekida liječenja tovorafenibom.

Događaji povezani s jetrom

Događaji povezani s jetrom, posebice povišenje alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i bilirubina, prijavljeni su vrlo često u bolesnika liječenih tovorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Praćenje testova funkcije jetre, uključujući razine AST-a, ALT-a, bilirubina treba obaviti prije početka liječenja, 1 mjesec nakon početka liječenja i rutinski tijekom liječenja tovorafenibom. Potrebno je prekinuti primjenu pa nastaviti s istom ili smanjenom dozom nakon poboljšanja ili trajno prekinuti primjenu tovorafeniba na temelju ozbiljnosti (vidjeti dio 4.2).

Kožna toksičnost, uključujući fotoosjetljivost

U bolesnika liječenih tovorafenibom vrlo su često prijavljeni osip, uključujući događaje fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti zbog novih ili pogoršanja postojećih kožnih reakcija. Konzultacije s dermatolozima i uvođenje potporne skrbi treba razmotriti prema kliničkoj indikaciji. Bolesnike i njegovatelje potrebno je savjetovati o riziku od osipa i fotoosjetljivosti tijekom liječenja tovorafenibom. Tijekom liječenja tovorafenibom preporučuje se primjena mjera opreza protiv izlaganja ultraljubičastom zračenju, kao što su uporaba kreme za sunčanje (SPF $\geq$ 50), sunčanih naočala i/ili zaštitne odjeće. Liječenje treba prekinuti, nastaviti smanjenom dozom ili trajno prekinuti na temelju ozbiljnosti nuspojave (vidjeti dio 4.2 i dio 4.8).

Žene reproduktivne dobi/ kontracepcija u žena i muškaraca

Prije početka liječenja žena reproduktivne dobi potrebno je dati odgovarajuće savjete o učinkovitim metodama kontracepcije. Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu nehormonsku kontracepciju, kao što je mehanička metoda, tijekom terapije i tijekom 28 dana nakon posljednje doze tovorafeniba (vidjeti dio 4.5 i dio 4.6). Bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati kondome i učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja tovorafenibom i tijekom 2 tjedna nakon posljednje doze (vidjeti dio 4.6).

Tumori povezani s neurofibromatozom tipa 1 (NF1)

Na temelju nekliničkih podataka iz modela NF1 bez promjena gena *BRAF*, tovorafenib može potaknuti rast tumora u bolesnika s tumorima povezanim s NF1 (vidjeti dio 5.3). Potrebno je potvrditi dokaze o promjeni gena *BRAF* prije početka liječenja tovorafenibom.

Udio natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na tovorafenib

Tovorafenib je supstrat metabolizirajućeg enzima CYP2C8.

Snažni ili umjereni inhibitori CYP2C8

Predviđa se da će snažni ili umjereni inhibitori CYP2C8 povećati izloženost tovorafenibu na temelju mehanicističkog razumijevanja njegove eliminacije, što može povećati rizik od nuspojava s tovorafenibom (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tovorafeniba sa snažnim ili umjerenim inhibitorom CYP2C8 (npr. gemfibrozilom).

Snažni ili umjereni induktori CYP2C8

Predviđa se da će snažni ili umjereni induktori CYP2C8 smanjiti izloženost tovorafenibu na temelju mehanicističkog razumijevanja njegove eliminacije, što može smanjiti djelotvornost tovorafeniba (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tovorafeniba sa snažnim ili umjerenim induktorom CYP2C8 (npr. karbamazepinom).

Učinci tovorafeniba na druge lijekove

Supstrati CYP3A

Tovorafenib je induktor CYP3A. Očekuje se da će istodobna primjena tovorafeniba smanjiti izloženost određenim supstratima CYP3A, što može smanjiti učinkovitost tih supstrata (vidjeti dio 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tovorafeniba s određenim supstratima CYP3A (npr. takrolimusom) gdje minimalne promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljnih terapijskih neuspjeha. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, pratite bolesnike zbog mogućeg gubitka djelotvornosti, osim ako nije drugačije preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za supstrate CYP3A.

Istodobna primjena tovorafeniba s hormonskim kontraceptivima (supstratima CYP3A) može hormonske kontraceptive učiniti neučinkovitima (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.2). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu hormonskih kontraceptiva s tovorafenibom. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, mora se upotrebljavati dodatna učinkovita nehormonska kontracepcijska metoda tijekom istodobne primjene i tijekom 28 dana nakon prekida primjene tovorafeniba.

Supstrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

In vitro podaci ukazuju na to da tovorafenib može potencijalno inducirati CYP1A2 i CYP2B6 te inhibirati CYP2C8 i CYP2C9. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika kod istodobne primjene tovorafeniba s lijekovima koji se metaboliziraju putem ovih enzima.

Supstrati prijenosnika

In vitro podaci ukazuju na to da tovorafenib može potencijalno inhibirati BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i MATE1. Klinička relevantnost tih nalaza nije poznata. Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika kod istodobne primjene tovorafeniba s lijekovima koji su supstrati ovih prijenosnika.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena i muškaraca

Žene reproduktivne dobi trebaju obaviti test trudnoće prije početka liječenja tovorafenibom. Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i tijekom 28 dana nakon prekida liječenja tovorafenibom. Tovorafenib može smanjiti djelotvornost

hormonskih kontraceptiva te je potrebno upotrebljavati učinkovitu nehormonsku kontracepciju, poput mehaničke metode (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s partnericama reproduktivne dobi moraju upotrebljavati kondome i učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja tovorafenibom i tijekom 2 tjedna nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni tovorafeniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Tovorafenib se ne smije primjenjivati u trudnica, osim ako moguća korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus. Trudnice treba upozoriti na mogući rizik za fetus. Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja tovorafeniba, bolesnicu treba obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tovorafenib u majčino mlijeko. Rizik za dojenče ne može se isključiti, stoga dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tovorafenibom i tijekom dodatna 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učincima tovorafeniba na plodnost u ljudi. Na temelju nalaza u životinja, tovorafenib može utjecati na plodnost u mužjaka i ženki reproduktivnog potencijala i možda nije reverzibilan (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tovorafenib može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri procjeni sposobnosti bolesnika za obavljanje zadataka koji zahtijevaju prosudbu, motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu kliničko stanje bolesnika te profil nuspojava tovorafeniba. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost da tovorafenib izazove umor, što može utjecati na te aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil tovorafeniba temelji se na objedinjenim podacima 137 bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s relapsnim ili refraktornim pedijatrijskim LGG-om s promjenama gena *BRAF* u jednom kliničkom ispitivanju (FIREFLY-1, skupine 1 i 2). Medijan trajanja liječenja iznosio je 22,5 mjeseci (raspon: 0,7 mjeseci do 32,1 mjeseca). Karakteristike populacije za analizu sigurnosti sastojale su se od bolesnika s medijanom dobi od 9 godina (raspon: 1 do 24 godine); 3 (2 %) bolesnika bila su u dobi od 6 mjeseci do < 2 godine, 93 (68 %) bolesnika bila su u dobi od 2 godine do < 12 godina, dok je 41 (30 %) bolesnik bio u dobi od >12 godina.

Najčešće nuspojave lijeka prema pojedinačnim MedDRA preferiranim terminima bile su promjene boje kose (77,4 %), povišena kreatin fosfokinaza u krvi (62,0 %), umor (60,6 %), anemija (60,6 %), povraćanje (56,2 %), hipofosfatemija (52,6 %), glavobolja (52,6 %), makulo-papularni osip (50,4 %), pireksija (46,7 %), usporenje rasta (43,1 %), suha koža (40,9 %), povišena aspartat aminotransferaza (38,0 %), povišena laktat dehidrogenaza u krvi (38,0 %), mučnina (37,2 %), konstipacija (36,5 %), infekcija gornjih dišnih putova (35,8 %), akneiformni dermatitis (34,3 %), epistaksa (32,1 %), smanjen apetit (29,9 %) i paronihija (29,9 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su usporenje rasta (6,6 %), povraćanje (6,6 %) i tumorsko krvarenje (5,1 %).

Najčešće prijavljena nuspojava koja je dovela do smanjenja doze tovorafeniba u > 5 % bolesnika bila je makulo-papularni osip (5,1 %). Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do privremenog

prekida doziranja tovorafeniba u > 5 % bolesnika bile su pireksija (13,9 %), makulo-papularni osip (10,2 %), povraćanje (10,2 %), umor (5,8 %), mučnina (5,1 %), glavobolja (5,1 %) i povišena alanin aminotransferaza (5,1 %).

Nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja tovorafenibom u više od jednog bolesnika bile su usporenje rasta (2,9 %) i tumorsko krvarenje (2,9 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih monoterapijom tovorafenibom u ispitivanju FIREFLY-1 (n=137) navedene su u tablici 4. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave prijavljene u pedijatrijskih bolesnika s LGG-om u ispitivanju FIREFLY-1 (n = 137)

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcije gornjeg dišnog sustava, paronihija, virusna infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjen apetit, hipokalemija, hipoalbuminemija, hiponatrijemija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja
Poremećaji oka	
Često	Blefaritis, suhe oči
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Krvarenje ^b , intratumorsko krvarenje ^c , navale crvenila

Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Povraćanje, mučnina, konstipacija, bol u abdomenu ^d , stomatitis ^e , proljev ^f
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip ^g , promjene boje kose, suha koža ^h , akneiformni dermatitis ⁱ , svrbež, promjena boje kože ^j , alopecija, reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Smanjena brzina rasta ^k , bol u ekstremitetima, mijalgija, artralgiya
Opći poremećaji	
Vrlo često	Umor, vrućica, edem ^l
Pretrage	
Vrlo često	Snižena razina fosfata u krvi ^m , povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi, povišena razina aspartat aminotransferaze, smanjena tjelesna težina, povišena razina alanin aminotransferaze, smanjen broj limfocita, povišena razina bilirubina u krvi, smanjen broj leukocita
Često	Eozinofilija
^a Uključuje pojam snižena razina hemoglobina ^b Uključuje pojmove epistaksa, kontuzija, krvarenje gingive, hematoma, petehije, krvarenje u probavnom sustavu, hematemeza, hematohezija, krvarenje u donjem dijelu probavnog sustava, purpura, subduralno krvarenje, vaginalno krvarenje ^c Uključuje pojmove krvarenje tumora i intrakranijalno krvarenje tumora ^d Uključuje pojam bol u gornjem abdomenu ^e Uključuje pojmove aftozni ulkus, ulceracije u ustima, heilitis, angularni heilitis, ulceracije usana ^f Uključuje pojam enterokolitis ^g Uključuje pojmove makulo-papularni osip, ekcem, eritematozni osip, papularni osip, pustularni osip, dermatitis, erupcija lijeka, ekfolijacija kože, bulozni dermatitis, folikularni osip, makularni osip, pruritični osip, multiformni eritem, vezikularni osip ^h Uključuje pojmove ispucale usne, suhe usne, kseroderma ⁱ Uključuje pojam akne ^j Uključuje pojmove depigmentacija kože, hiperpigmentacija kože, hipopigmentacija kože, melanocitni nevus ^k Uključuje pojam zastoj u rastu ^l Uključuje pojmove edem lica, oticanje lica, periorbitalni edem, oticanje oka, periferni edem, periferno oticanje, edem usana, edem vulve ^m Uključuje pojam hipofosfatemija	

Opis odabranih nuspojava

Intratumorsko krvarenje

U ispitivanju FIREFLY-1, intratumorsko krvarenje (uključujući pojmove tumorsko krvarenje i intrakranijalno tumorsko krvarenje) uočeno je u 13,9 % bolesnika; 3,6 % bolesnika prijavilo je događaje stupnja ≥ 3 , dok je 0,7 % bolesnika prijavilo događaj 5. stupnja. Tovorafenib je trajno prekinut zbog intratumorskog krvarenja u 2,9 % bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 239,2 dana (medijan: 206 dana; raspon: 23 - 671 dana), dok je prosječno trajanje početne pojave intratumorskog krvarenja bilo 30,8 dana (medijan: 19,5 dana; raspon: 1 dan do 88 dana).

Ostali događaji krvarenja

U ispitivanju FIREFLY-1, drugi događaji krvarenja zabilježeni su u 40,1 % pedijatrijskih bolesnika, a događaji stupnja ≥ 3 pojavili su se u njih 2,2 %. Najčešći događaj krvarenja (epistaksa) prijavljen je u 32,1 % bolesnika te je većina bila 1. stupnja. Jedan bolesnik imao je epistaksu 3. stupnja. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 124,5 dana (medijan: 77 dana; raspon: 4 dana - 617 dana), dok je prosječno trajanje početne pojave krvarenja bilo 78,1 dan (medijan: 9 dana; raspon: 1 dan - 428 dana).

Usporenje rasta

Bolesnici liječeni tovorafenibom do 24 mjeseca pokazali su smanjenje Z-vrijednosti za visinu u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s normativnim podacima koji se podudaraju s dobi i spolom, iako se može očekivati da djeca s pedijatrijskim LGG-om imaju promijenjene stope rasta u usporedbi s djecom bez raka. U ispitivanju FIREFLY-1, usporenje rasta prijavljeno je u 44,5 % bolesnika u dobi od 18 godina ili mlađih. Usporenje rasta rezultiralo je prekidom doziranja u 5,1 % bolesnika i smanjenjem doze u 2,2 % bolesnika. Među bolesnicima u kojih je došlo do usporenja rasta koji su podvrgnuti rendgenskim snimkama šake radi procjene starosti kostiju nije bilo dokaza o prijevremenom zatvaranju epifiznih ploča rasta ili napredovanju starosti kostiju. Usporenje rasta rezultiralo je trajnim prekidom u 2,9 % bolesnika. Bolesnici praćeni nakon privremenog prekida liječenja tovorafenibom pokazali su oporavak brzine rasta i povećanje Z-vrijednosti.

Događaji povezani s jetrom

U ispitivanju FIREFLY-1, povišen ALT zabilježen je u 24,8 % bolesnika koji su uzimali tovorafenib. Povišen AST pojavio se u 38 % bolesnika koji su uzimali tovorafenib. Povišenja ALT-a i AST-a stupnja ≥ 3 opažena su u 5,8 %, odnosno 2,9 % bolesnika. Uz to je povišen bilirubin prijavljen u 14,6 % bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa povišenog ALT-a bilo je 215,3 dana (raspon: 1 - 672 dana), povišenog AST-a bilo je 123,4 dana (raspon: 12 - 813 dana), a povišenog bilirubina bilo je 79,6 dana (raspon: 13 - 645 dana). Povišeni ALT koji je doveo do privremenog prekida doziranja zabilježen je u 5,1 % bolesnika, a do smanjenja doze u 1,5 % bolesnika, dok je povišeni AST doveo do prekida doziranja u 2,9 % bolesnika te do smanjenja doze u 0,7 % bolesnika. Povišen bilirubin koji je doveo do privremenog prekida doziranja zabilježen je u 0,7 % bolesnika, bez potrebe za smanjenjem doze u bilo kojeg bolesnika.

Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi

U ispitivanju FIREFLY-1, 62 % bolesnika prijavilo je povišenje razine kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) u krvi. Njih 12,4 % prijavili su događaje stupnja ≥ 3 . Nijedan događaj nije bio ozbiljan. Od bolesnika koji su prijavili povećanje CPK-a, većina (61,2 %) je prijavila povećanje unutar prva 4 tjedna od početka liječenja tovorafenibom. Neki su bolesnici imali više epizoda. Povećan CPK doveo je do privremenog prekida doziranja u 3,6 % bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 98,5 dana (medijan: 29 dana; raspon: 4 dana do 701 dana). Srednje trajanje početne pojave događaja iznosilo je 238,4 dana (medijan: 122 dana; raspon: 8 dana - 926 dana).

Anemija

U ispitivanju FIREFLY-1, anemija je prijavljena u 61,3 % bolesnika. Njih 13,1 % prijavili su anemiju stupnja ≥ 3 . Većina tih bolesnika (54,8 %) prijavili su događaj anemije unutar 60 dana od početka liječenja tovorafenibom. U jednog je bolesnika došlo do ozbiljnog događaja. Nijedan bolesnik nije

trajno prekinuo liječenje zbog anemije; 2,2 % bolesnika prijavilo je anemiju koja je zahtijevala privremeni prekid doziranja ili prilagodbu doze. Prosječno vrijeme do nastupa događaja od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 107,4 dana (medijan: 57 dana; raspon: 8 - 737 dana). Srednje trajanje početne pojave anemije iznosilo je 207,1 dan (medijan 89,5 dana; raspon: 1 dan - 826 dana).

Kožna toksičnost, uključujući fotoosjetljivost

U ispitivanju FIREFLY-1, osip se pojavio u 83,2 % bolesnika. Događaji su većinom bili blagi te je 12,4 % bolesnika prijavilo događaje stupnja ≥ 3 . Osip je doveo do privremenog prekida doziranja u 16,1 % bolesnika i smanjenja doze u 8,8 % bolesnika, dok je 1 (0,7 %) bolesnik trajno prekinuo liječenje zbog pruritичnog osipa. Prosječno vrijeme do nastupa osipa od početka liječenja tovorafenibom iznosilo je 87,6 dana (medijan: 14,5 dana; raspon: 1 dan - 617 dana), dok je prosječno trajanje početne pojave osipa iznosilo 103 dana (medijan: 43 dana; raspon: 1 dan - 777 dana). Fotoosjetljivost se pojavila u 14,6 % bolesnika, uključujući jedan događaj 3. stupnja u jednog bolesnika (0,7 %), što je rezultiralo privremenim prekidom doziranja u jednog bolesnika (0,7 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lijekom tovorafenib. Ako dođe do predoziranja, potrebno je prekinuti primjenu tovorafeniba i po potrebi suportivno liječiti bolesnika uz odgovarajući nadzor. Budući da se tovorafenib u velikoj mjeri veže za proteine plazme, hemodijaliza vjerojatno neće biti učinkovita u liječenju predoziranja tovorafenibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastično sredstvo, inhibitor protein kinaze, inhibitor BRAF inhibitor serin-treonin-kinaze, ATK oznaka: L01EC04

Mehanizam djelovanja

Tovorafenib je selektivni mali molekularni inhibitor RAF kinaze tipa II koji prodire u središnji živčani sustav. Inhibira mutirani gen *BRAF* V600E, divlji tip gena *BRAF* i divlji tip CRAF kinaze, uključujući RAF monomere i dimere te fuzije gena *BRAF*, čime suzbija aktivaciju puta mitogen-aktivirane proteinske kinaze (engl. *mitogen activated protein kinase*, MAPK) (vidjeti dio 5.3).

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziološko ispitivanje srca

Pri preporučenoj dozi tovorafeniba od 380 mg/m² peroralno jednom tjedno (ne smije se premašiti 600 mg), nije primijećeno prosječno produljenje QT intervala > od 20 milisekundi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tovorafeniba procijenjena je u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih u multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom (FIREFLY-1 [skupina 1]). Podobni bolesnici (n = 76), u dobi od 6 mjeseci do 25 godina, morali su imati relapsni ili refraktorni pedijatrijski gliom niskog stupnja (engl. *low-grade glioma*, LGG) koji je sadržavao aktivirajuću promjenu gena *BRAF* na temelju lokalnih laboratorijskih ispitivanja. Bolesnici su također morali imati najmanje jednu mjerljivu leziju kako je definirano kriterijem RANO 2010. Svi su bolesnici prethodno

primili barem jednu liniju sistemske terapije i imali su dokumentirane dokaze radiografske progresije. Isključeni su bolesnici s tumorima koji imaju dodatne aktivacijske molekularne promjene (npr. IDH1/2 mutacije, FGFR mutacije) ili bolesnici s poznatom ili suspektnom dijagnozom neurofibromatoze tipa 1 (NF1).

Bolesnici su primali tovorafenib u dozi od približno 420 mg/m² peroralno jednom tjedno (raspon: 290 do 476 mg/m²; 0,76 - 1,25 puta veće od preporučene doze) prema površini tijela s maksimalnom dozom od 600 mg do progresije bolesti, gubitka kliničke koristi ili neprihvatljive toksičnosti.

Procjene tumora obavljale su se svakih 12 tjedana.

Glavne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupna stopa odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) bolesnika procijenjena neovisnom procjenom na temelju procjene odgovora u neuroonkologiji za gliom visokog stupnja (engl. *Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*, RANO-HGG), kao primarna mjera ishoda, i procjene odgovora u pedijatrijskoj neuroonkologiji za gliom niskog stupnja (engl. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, RAPNO-LGG). Dodatne mjere ishoda za djelotvornost bile su trajanje odgovora, vrijeme do odgovora, ORR i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema neovisnoj procjeni na temelju kriterija RANO-LEGG (2011.).

Medijan dobi iznosio je 8,5 godina (raspon: 2 do 21 godine); 14 bolesnika bilo je mlađe od 6 godina, njih 42 imali su od 6 do 12 godina, 15 između 12 i 16 godina te je 6 bolesnika bilo starije od 16 godina i mlađe od 25 godina; 53 % bili su muškarci; 61 % bili su bijelci, a 93 % imalo je funkcionalni status Karnofsky/Lansky od 80 do 100. Bolesnici su primili medijan od 3 prethodna sistemska režima (raspon: od 1 do 9), uključujući 22 %, 26 %, 21 % odnosno 30 % onih koji su primili 1, 2, 3 i > 3 prethodna sistemska režima. Najčešće prethodne sistemske terapije bile su kemoterapijski režimi (karboplatin i vinkristin). Inhibitorom puta MAP kinaze prethodno je liječeno 46 bolesnika (60 %). Najčešće lokacije tumora bile su vidni put (51 %), duboke središnje strukture (12 %), moždano deblo (8 %), mali mozak (7 %) i cerebralna hemisfera (5 %). Fuziju ili preuređenje gena *BRAF* imala su 63 bolesnika (83 %) dok je 13 bolesnika (17 %) imalo mutaciju V600.

Medijan trajanja liječenja iznosio je 23,7 mjeseci (raspon: 0,7 mjeseci do 32,1 mjeseca).

Prema planu ispitivanja, bolesnici su također mogli ući u neobvezni planirani privremeni prekid liječenja nakon završetka 26 ciklusa terapije/24 mjeseca liječenja i prema odluci ispitivača: 43 % (33/76) bolesnika bilo je u planiranom privremenom prekidu liječenja, dok je njih 14 % (11/76) ostalo na liječenju. Od bolesnika koji su ušli u razdoblje planiranog privremenog prekida liječenja, 3 bolesnika (9,1 %) ponovno su liječena tovorafenibom nakon kliničkih ili radiografskih dokaza progresije bolesti.

Na temelju kriterija RANO HGG prema neovisnoj procjeni, od 69 bolesnika koji su se mogli procijeniti, ORR je bio 71,0 % (58,8; 81,3; 95-postotni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI)), s potpunim odgovorom kod 23,2 % bolesnika, djelomičnim odgovorom kod 47,8 % i stabilnom bolešću kod 21,7 %. Medijan trajanja odgovora bio je 19,7 mjeseci (95 % CI: 13,7; nije moguće procijeniti).

Rezultati djelotvornosti na temelju RAPNO-LGG prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti na temelju neovisnog pregleda u ispitivanju FIREFLY-1 (skupina 1)

Parametar djelotvornosti	RAPNO-LGG N = 76*
Ukupna stopa odgovora	
ORR (CR+PR+MR) 95-postotni CI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Najbolji ukupni odgovor	
Potpuni odgovor (engl. <i>Complete Response</i> , CR), n (%)	0 (0)
Djelomični odgovor (engl. <i>Partial Response</i> , PR), n (%)	29 (38,2 %)
Manji odgovor (engl. <i>Minor Response</i> , MR), n (%)	11 (14,5 %)

Stabilna bolest (engl. <i>Stable disease</i> , SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progresivna bolest (engl. <i>Progressive disease</i> , PD), n (%)	13 (17,1 %)
Trajanje odgovora (engl. <i>Duration of Response</i>, DoR)	N = 40
Medijan (95-postotni CI) ^b , mjeseci	18,0 (12,0; 22,8)
Stopa DoR-a nakon ≥ 12 mjeseci (95-postotni CI) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Stopa DoR-a nakon ≥ 24 mjeseca (95-postotni CI) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Kratice: RAPNO-LGG = procjena odgovora u pedijatrijskoj neuroonkologiji za gliom niskog stupnja (engl. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

*Najmanje jedna mjerljiva lezija prema relevantnim kriterijima snimanja na početku na temelju kriterija RAPNO-LGG.

^a Na temelju Clopper-Pearsonovog točnog intervala pouzdanosti.

^b Na temelju Kaplan-Meierove procjene.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je do srpnja 2030. odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ojemda u ispitivanju FIREFLY-2, u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje pedijatrijskog glioma niskog stupnja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri tovorafeniba prikazani su kao srednja vrijednost (CV%), ako nije drugačije naznačeno. Na temelju modela populacijske farmakokinetike, maksimalna koncentracija tovorafeniba u stanju dinamičke ravnoteže (C_{max}) iznosi 6,9 µg/ml (23 %), a površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) iznosi 508 µg.h/ml (31 %). Vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže tovorafeniba iznosi 12 dana (33 %). Izloženost tovorafenibu povećava se proporcionalno dozi. Ne dolazi do klinički značajne akumulacije tovorafeniba.

Apsorpcija

Na temelju kliničkog ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, medijan (minimum, maksimum) vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosi 3 sata (1,5 sati; 4 sata), nakon jedne doze tableta ili oralne suspenzije.

Utjecaj hrane

Na temelju kliničkog ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, nisu primijećene klinički značajne razlike C_{max} i AUC-a tovorafeniba nakon primjene tableta s obrokom bogatim mastima (približno 859 ukupnih kalorija, 54 % masti) u usporedbi s primjenom natašte, ali je T_{max} odgođen na 6,5 sati.

Distribucija

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, prividni volumen distribucije tovorafeniba iznosi 60 l/m² (23 %). Tovorafenib se 97,5 % veže za proteine ljudske plazme *in vitro*. Tovorafenib se visoko veže za proteine albumina (≈ 95 %) i umjereno za alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformacija

Tovorafenib se prvenstveno metabolizira putem aldehid oksidaze i CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 i CYP2C19 metaboliziraju tovorafenib u manjoj mjeri.

Ispitivanja interakcija lijekova

Ispitivanja in vitro

Enzimi CYP450: Tovorafenib inhibira CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A, ali potencijalno ne inhibira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2D6 u klinički relevantnim koncentracijama.

Tovorafenib potencijalno inducira CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP2C19 u klinički relevantnim koncentracijama.

Sustavi prijenosnika: Tovorafenib nije supstrat proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1 i OATP1B3. Tovorafenib nije procijenjen kao supstrat OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K i OCT2. Tovorafenib potencijalno inhibira BCRP, OATP1B1, OATP1B3 i MATE1 u klinički relevantnim koncentracijama.

Eliminacija

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, terminalni poluvijek tovorafeniba iznosi približno 56 sati (33 %), a prividni klirens iznosi 0,7 l/h/m² (31 %). Na temelju kliničkog ispitivanja u zdravih dobrovoljaca, nakon jednokratne peroralne doze radioaktivno obilježenog tovorafeniba, 66,1 % ukupne radioaktivno obilježene doze pronađeno je u stolici (8,6 % nepromijenjeno), dok je 28,7 % doze pronađeno u urinu (0,2 % nepromijenjeno).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici tovorafeniba na temelju dobi (raspon: 1 do 94 godine). C_{max} i AUC u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 11 mjeseci do 17 godina bili su unutar raspona vrijednosti opaženih u odraslih koji su primali istu dozu po tjelesnoj površini.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, nisu primijećene klinički značajne razlike tovorafeniba u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² izračunato Schwartzovom jednadžbom ili MDRD jednadžbom). Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s teškim (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Na temelju modela populacijske farmakokinetike, analizom farmakokinetičkih podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja, nisu primijećene klinički značajne razlike tovorafeniba u bolesnika s blago abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin ≤ gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) > GGN ili bilirubin > 1 do 1,5x GGN i bilo koji AST). Tovorafenib nije ispitan u bolesnika s umjereno abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao bilirubin > 1,5x do 3x GGN i bilo koji AST) ili teško abnormalnim testovima jetrene funkcije (definirano kao ukupni bilirubin > 3x GGN i bilo koji AST) (vidjeti dio 4.2).

Rasa

Nisu primijećene klinički značajke razlike u farmakokinetici tovorafeniba na temelju rase (bijela, crna, azijska).

Spol

Nisu primijećene klinički značajke razlike u farmakokinetici tovorafeniba na temelju spola.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Izloženost tovorafenibu povezana je sa smanjenjem Z-vrijednosti visine za dob u pedijatrijskih bolesnika. Tijekom liječenja tovorafenibom postoji rizik od smanjene visine za dob. Veća izloženost tovorafenibu bila je povezana s povećanim rizikom od nuspojava, kao što su kožni osip i povišeni jetreni enzimi (AST i ALT) (vidjeti dio 4.8). Odnos izloženosti i odgovora za ukupnu stopu odgovora na temelju RAPNO-LGG-a nije bio klinički značajan u rasponu doza od 290 do 476 mg/m² (0,76 - 1,25 puta veće od preporučene doze).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

In vitro je tovorafenib povećao fosforilaciju izvanstanične signalno regulirane kinaze (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK) pri klinički relevantnim koncentracijama u stanicama s gubitkom funkcije zbog neurofibromatoze tipa 1 (engl. *neurofibromatosis Type 1-loss of function*, NF1-LOF), što ukazuje na aktivaciju, a ne inhibiciju, puta MAP kinaze. U NF1 genetički modificiranom mišjem modelu pleksiformnog neurofibroma bez promjene gena *BRAF*, tovorafenib nije imao antitumorsku aktivnost (vidjeti dio 4.4) i iako nije bilo statistički značajno, povećanje volumena tumora zabilježeno je u 2/12 miševa (približno 17 %).

U hERG-transfektiranim HEK293 stanicama, hERG kanal je bio inhibiran, što ukazuje na potencijal za produljenje QT intervala. Koncentracija pri kojoj dolazi do 50% inhibicije bila je 8,9 µM, što je 32 puta više od kliničke koncentracije nevezanog lijeka u plazmi kod odraslih.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom relevantnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Tovorafenib nije bio kancerogen u ispitivanju u trajanju od 26 tjedana (ili šest mjeseci) u transgeničnih miševa pri izloženosti približno 0,6 puta većoj od izloženosti u ljudi (AUC) pri preporučenoj dozi za ljude. Na temelju *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, tovorafenib se ne smatra genotoksičnim pri klinički relevantnim izloženostima.

U preliminarnom ispitivanju embriofetalnog razvoja u štakora, ukupni gubitak legla zbog rane resorpcije uočen je u svih ženki pri razinama izloženosti nižim od preporučene doze za ljude. To je dovelo do nedostatka fetusa dostupnih za daljnje ispitivanje i objašnjava izostanak daljnjih razvojnih ispitivanja (pivotalna ispitivanja embriofetalnog razvoja i ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja). U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u ženki štakora, tovorafenib je smanjio broj trudnoća, žutih tijela i živih embrija te je povećao gubitke nakon implantacije pri dozama koje su bile približno 0,8 puta veće od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi na temelju AUC-a.

U toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza u štakora u trajanju do 3 mjeseca, nalazi povezani s tovorafenibom u ženki štakora uključivali su reverzibilno povećanu debljinu vaginalne sluznice, povećanu veličinu i/ili broj krvarećih žutih tijela i krvarenja te nereverzibilne cistične folikule, smanjenje žutih tijela i hiperplaziju intersticijskih stanica u jajnicima pri dozama približno 0,4 puta većima od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi na temelju AUC-a. Tovorafenib je u mužjaka štakora smanjio težinu epididimisa i testisa, što je koreliralo s reverzibilnom tubularnom degeneracijom/atrofijom testisa i smanjenjem epididimalne sperme pri dozama približno 0,3 puta većima od izloženosti ljudi pri preporučenoj dozi na temelju AUC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kopovidon
celuloza, mikrokristalična
manitol (E421)
natrijev laurilsulfat
simetikon
maltodekstrin

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
sukraloza
umjetna aroma jagode (sadrži maltodekstrin, triacetin, umjetnu aromu)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Prašak za oralnu suspenziju:
3 godine.

Rekonstituirana oralna suspenzija:
15 minuta

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnog stakla tipa III. od 30 ml sa zaštitnom folijom i bijelim polipropilenskim zatvaračem.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu, štrcaljku za oralno doziranje od 20 ml i nastavak za bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Potrebno je pažljivo pročitati upute za uporabu svaki put prije pripreme doze lijeka Ojemda.
- Liječnik ili ljekarnik trebaju pokazati bolesniku ili njegovatelju kako pravilno pripremiti, izmjeriti i primijeniti dozu lijeka Ojemda.
- Bočica je izrađena od stakla. Ovaj se lijek ne smije primjenjivati ako je bočica razbijena ili oštećena ili ako je zaštitna folija ispod zatvarača probijena ili nedostaje.
- Za pripremu lijeka Ojemda smije se upotrebljavati samo 14 ml vode sobne temperature.
- Iz svake pripremljene bočice upotrijebite samo do 12 ml lijeka Ojemda. Ako je propisana doza veća od 12 ml (300 mg), podijelite dozu što je moguće ravnomjernije između svake pripremljene bočice (npr. 6 ml i 7 ml za dozu od 325 mg). Pripremite prvu bočicu i primijenite dozu prije pripreme druge bočice.
- Svaka doza mora se primijeniti u roku od 15 minuta nakon pripreme lijeka.

Upute za rekonstituciju Ojemda praška za oralnu suspenziju

Napomena: ako je za propisanu dozu potrebno više od jedne bočice, bočice treba pripremiti jednu po jednu. Podijelite dozu što je moguće ravnomjernije između svake pripremljene bočice.

Taj se postupak treba izvoditi čistih ruku, na čistoj i ravnoj radnoj površini.

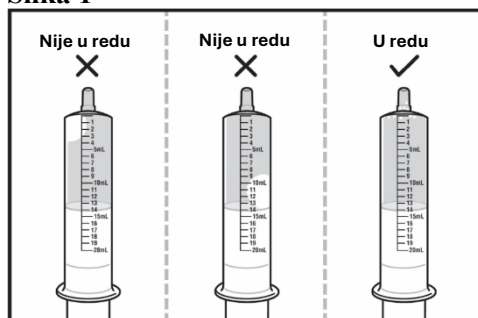
1. korak: Čašicu dopola napunite vodom sobne temperature. **Nemojte upotrebljavati hladnu vodu.**

2. korak: Povucite klip štrcaljke za oralno doziranje prema gore kako biste izvukli vodu točno do oznake za 14 ml.

3. korak: Okrenite vrh štrcaljke za oralno doziranje prema gore i provjerite ima li mjehurića zraka.

Ako u štrcaljci za oralno doziranje primijetite velike mjehuriće, istisnite vodu natrag u šalicu pa je ponovno izvucite štrcaljkom do oznake za **14 ml**. **Ponavljajte ovaj korak** dok ne uklonite sve velike mjehuriće zraka. Mali mjehurići zraka su u redu (vidjeti sliku 1)

Slika 1

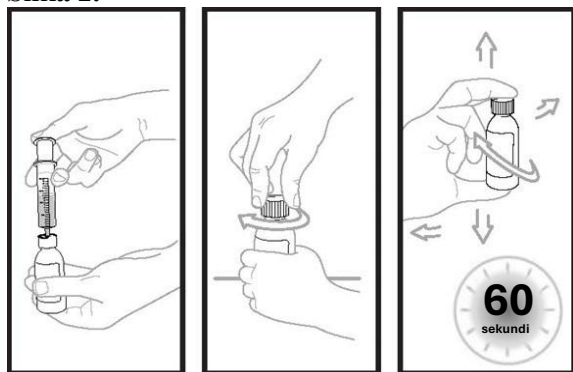


4. korak: Čvrsto pritisnite zatvarač i okrenite ga ulijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke sata) kako biste otvorili bočicu s praškom. Lijek nemojte upotrebljavati ako je bočica razbijena ili oštećena ili ako je zaštitna folija ispod zatvarača probijena ili nedostaje. Zatvarač **nemojte** bacati.

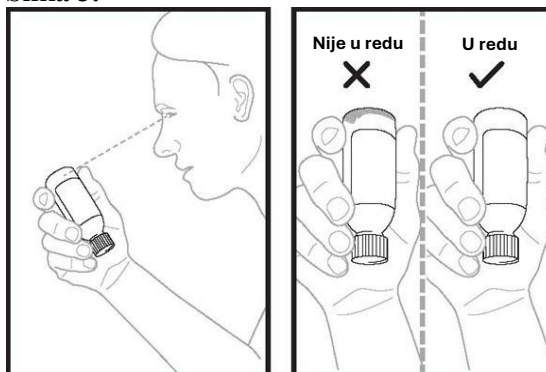
5. korak: S pomoću štrcaljke za oralno doziranje ubrizgajte točno 14 ml vode u bočicu (vidjeti sliku 2). Odmah zatim vratite zatvarač na bočicu i pritisnite ga prema dolje te zakrenite udesno (u smjeru kazaljke sata). Dobro protresite bočicu 60 sekundi u svim smjerovima.

Okrenite bočicu naopako kako biste provjerili je li se prašak zalijepio za unutrašnjost bočice (vidjeti sliku 3). Ako i dalje vidite prašak u bočici, nastavite protresati bočicu dodatnih 15 sekundi dok se sav prašak u bočici ne otopi. **Bočicu nemojte tresti dulje od ukupno 2 minute.** Ako i dalje vidite prašak u bočici, zatražite novu bočicu.

Slika 2.



Slika 3.



6. korak: Ponovno okrenite bočicu naopako i vrtite 30 sekundi (vidjeti sliku 4). Uklonite zatvarač i provjerite da u grlu bočice nema čvrstih tvari. Ako prilikom uklanjanja zatvarača u grlu bočice opazite čvrste tvari, vratite zatvarač na bočicu, okrenite bočicu naopako i vrtite dodatnih 15 sekundi.

Ostavite bočicu da odstoji 60 sekundi kako bi se većina pjene slegnula. **Napomena:** Pjenjenje u bočici smanjit će količinu lijeka Ojemda za oralnu suspenziju.

Slika 4.



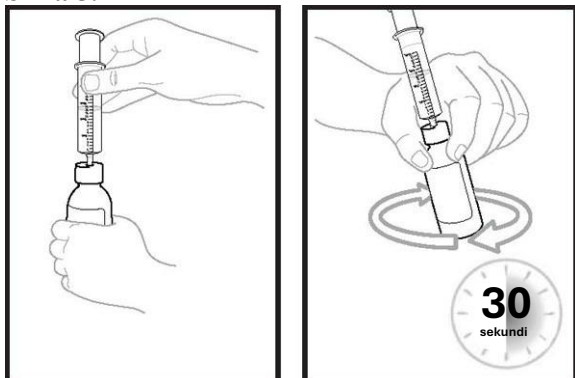
7. korak: U bočicu čvrsto umetnite nastavak za bočicu i gurnite ga u vrh bočice. Gornji rub nastavka za bočicu treba biti poravnan s vrhom bočice.

Nemojte uklanjati nastavak za bočicu nakon što ste ga umetnuli u bočicu.

8. korak: Provjerite propisanu dozu u mililitrima (ml). Uvucite zrak u štrcaljku za oralno doziranje povlačenjem klipa štrcaljke dok ne dosegnete propisanu dozu.

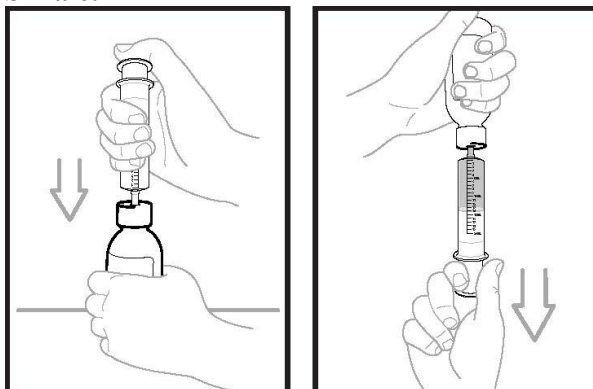
9. korak: Umetnite vrh štrcaljke za oralno doziranje u nastavak za bočicu. Vrh štrcaljke za oralno doziranje treba pristajati u rupicu u nastavku za bočicu. Ako ste štrcaljku za oralno doziranje postavili na mjesto, držite bočicu na mjestu gdje vrh štrcaljke za oralno doziranje ulazi u nastavak za bočicu pa vrtite oralnu suspenziju 30 sekundi (vidjeti sliku 5).

Slika 5.



10. korak: Ubrizgajte zrak iz štrcaljke za oralno doziranje u bočicu (vidjeti sliku 6). Držite štrcaljku za oralno doziranje na mjestu i bočicu okrenite naopako. Kako biste izmjerili propisanu dozu, držite vrh štrcaljke za oralno doziranje okrenutim prema gore i povucite klip prema dolje dok se vrh klipa ne poravna s propisanom dozom u mililitrima.

Slika 6.



11. korak: Dok je štrcaljka još uvijek umetnuta u nastavak u bočici, pažljivo potisnite lijek Ojemda natrag u bočicu kako biste iz štrcaljke za oralno doziranje uklonili sve mjehuriće zraka pa klip ponovno povucite prema dolje kako biste izvukli propisanu dozu. Ponavljajte taj korak sve dok ne vidite da je preostalo malo ili nimalo mjehurića zraka ili ako ste u štrcaljku za oralno doziranje izvukli pogrešnu dozu. Iz svake pripremljene bočice upotrijebite samo do 12 ml lijeka Ojemda.

12. korak: Ostavite vrh štrcaljke za oralno doziranje u nastavku za bočicu i pažljivo okrenite bočicu u uspravan položaj. Ponovno stavite bočicu na ravnu radnu površinu. Polagano uklonite vrh štrcaljke za oralno doziranje s nastavka za bočicu pažljivim povlačenjem ravno prema gore. **Lijek Ojemda spreman je za primjenu.**

Primjena putem oralne štrcaljke

Nakon što je suspenzija pripremljena vrh štrcaljke za oralno doziranje postavite prema unutrašnjosti usta tako da vrh dodiruje unutarnju stranu jednog od obraza, a zatim polagano istisnite lijek u usta pritiskom na klip.

Nemojte snažno pritiskati klip jer to može uzrokovati gušenje. Tijekom primjene lijeka Ojemda omogućite djetetu da proguta lijek.

Primjena putem sonde za hranjenje

Upotrebljavajte samo sondu za hranjenje minimalne veličine od 12 French-a. Prije primjene suspenzije isperite sondu za hranjenje u skladu s uputama proizvođača. Pomoću ENFit štrcaljke izvucite suspenziju iz bočice, a zatim je istisnite u sondu za hranjenje uz pomoć ENFit adaptera. Na kraju, nakon primjene, isperite sondu za hranjenje u skladu s uputama proizvođača.

Ako su za pripremu doze potrebne dvije bočice, ponovite korake 1. do 12. te odmah primijenite preostali dio doze. Obvezno primijenite cijelu dozu lijeka Ojemda.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2025/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: DD mjesec GGGG
Datum posljednje obnove odobrenja: DD mjesec GGGG

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost tovorafeniba u liječenju bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja (engl. <i>low-grade glioma</i>, LGG) koji sadrže fuziju ili preuređenje gena <i>BRAF</i> ili mutaciju V600 gena <i>BRAF</i>, nositelj odobrenja dužan je provesti i dostaviti završno izvješće o randomiziranom ispitivanju faze III u dvjema paralelnim skupinama (FIREFLY-2) za procjenu djelotvornosti i sigurnosti monoterapije tovorafenibom u usporedbi sa standardnim liječenjem (engl. <i>standard of care</i>, SoC) kemoterapijom u bolesnika s pedijatrijskim gliomom niskog stupnja koji sadrži aktivirajuću alteraciju gena brzo napredujućeg fibrosarkoma (engl. <i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>, RAF) koji zahtijeva sistemsku terapiju prve linije.	30. travnja 2032.
Nositelj odobrenja treba generirati dodatne farmakokinetičke podatke za pedijatrijske bolesnike mlađe od 2 godine i dostaviti ažurirani populacijski farmakokinetički model koji uključuje te podatke, uključujući procjenu sistemske izloženosti i, ako je potrebno, revidirane preporuke za doziranje za ovu podskupinu bolesnika.	30. travnja 2032.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ojemda 100 mg filmom obložene tablete
tovorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tovorafeniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta.

16 filmom obloženih tableta

20 filmom obloženih tableta

24 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2025/001 16 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2025/002 20 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2025/003 24 filmom obložene tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ojemda 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Ojemda 100 mg tablete
tovorafenib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ojemda 25 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
tovorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica oralne suspenzije nakon rekonstitucije sadržava 300 mg u 12 ml tovorafeniba u koncentraciji od 25 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu suspenziju.

Sadrži 1 bočicu, 1 nastavak za bočicu, 1 štrcaljku za oralno doziranje.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Upotrijebiti u roku od 15 minuta nakon rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2025/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ojemda 25 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

Ojemda 25 mg/ml prašak za oralnu suspenziju
tovorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica oralne suspenzije nakon rekonstitucije sadržava 300 mg u 12 ml tovorafeniba u koncentraciji od 25 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu suspenziju.
Samo za jednokratnu uporabu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Prije rekonstitucije pročitajte upute za uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Upotrijebiti u roku od 15 minuta nakon rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2025/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ojemda 100 mg filmom obložene tablete tovorafenib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki djetetovim.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama ili Vašem djetetu – ali u uputi će samo pisati „Vaše dijete“.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ojemda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ojemda
3. Kako primjenjivati lijek Ojemda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ojemda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ojemda i za što se koristi

Ojemda je lijek koji sadrži djelatnu tvar tovorafenib i pripada skupini lijekova poznatih kao inhibitori proteinske kinaze.

Upotrebljava se u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih za liječenje pedijatrijskog glioma niskog stupnja. To je vrsta tumora mozga koji nastaje iz glija stanica koje podupiru i štite živčane stanice u mozgu i leđnoj moždini. Gliomi se razvrstavaju u stupnjeve od 1 do 4, što označava koliko su tumorske stanice agresivne. Stupanj 1 i 2 smatraju se gliomima niskog stupnja.

Lijek Ojemda upotrebljava se u liječenju bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih čiji tumor na mozgu:

- ima abnormalnost gena *BRAF* (fuzija ili preraspodjela gena *BRAF*, ili mutacija *BRAF* V600), i;
- koji se vratio nakon prethodnog liječenja ili nije reagirao na prethodno liječenje.

Liječnik će prije početka liječenja provesti pretragu kako bi se uvjerio da je lijek Ojemda dobar za Vaše dijete.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ojemda

Nemojte primjenjivati lijek Ojemda

- ako je Vaše dijete alergično na tovorafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s djetetovim liječnikom prije nego što primijenite lijek Ojemda. Liječnik mora znati ako Vaše dijete:

- ima **problema s krvarenjem**. Ojemda može izazvati probleme s krvarenjem, uključujući krvarenje unutar tumora. Primjena lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi, kao što su lijekovi protiv zgrušavanja krvi ili lijekovi protiv nakupljanja krvnih pločica, može povećati rizik od ovih krvarenja tijekom liječenja lijekom Ojemda. Ako se pojave problemi s krvarenjem, liječnik može prekinuti liječenje, nastaviti sa smanjenom dozom ili trajno prekinuti liječenje lijekom Ojemda na temelju težine. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vaše dijete razvije simptome, uključujući:
 - krvarenje iz nosa;
 - glavobolju;
 - iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka;
 - povraćanje krvi ili povraćanje sadržaja nalik talogu kave;
 - crvenu ili crnu stolicu nalik katranu;
 - smetenost;
 - nerazgovjetan govor;
 - omaglicu;
 - osjećaj slabosti.
- ima **problema s kožom**. Ojemda može izazvati osip, uključujući fotosenzitivnost (stanje u kojem koža postaje vrlo osjetljiva na sunčevu svjetlost ili druge oblike ultraljubičastog zračenja te može lako izgorjeti). Trebali biste pokušati izbjeći izravnu izloženost djeteta suncu jer ono može izazvati kožne reakcije. Tijekom liječenja lijekom Ojemda primjenjujte mjere opreza, kao što su uporaba kreme za sunčanje (SPF $\geq$ 50), sunčanih naočala i/ili zaštitne odjeće. Liječnik može prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje na temelju težine reakcije. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vaše dijete razvije simptome, uključujući:
 - izbočine na dijelovima kože koje su promijenile boju;
 - ljuštenje, crvenilo ili iritaciju kože;
 - mjehuriće;
 - osip.

Što će djetetov liječnik provjeriti prije i tijekom liječenja

- Vaše će dijete biti podvrgnuto krvnim pretragama radi provjere funkcije jetre, prije početka liječenja, jedan mjesec nakon početka liječenja i redovito tijekom liječenja lijekom Ojemda. To je zato što Ojemda može uzrokovati probleme s jetrom. Ako se to dogodi, liječnik može privremeno ili trajno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu.
- Liječnik će pratiti rast Vašeg djeteta prije početka liječenja, redovito tijekom liječenja te nakon prestanka liječenja. To je zato što Ojemda može usporiti brzinu rasta Vašeg djeteta.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Primjena lijeka Ojemda se ne preporučuje u djece mlađe od 6 mjeseci. Nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ojemda

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove prije početka liječenja lijekom Ojemda. To uključuje bezreceptne lijekove.

To je vrlo važno jer neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Ojemda ili povećati vjerojatnost da će Vaše dijete imati nuspojave. Lijek Ojemda može utjecati i na djelovanje nekih drugih lijekova.

- gemfibrozil, lijek koji se koristi za liječenje povišenog kolesterola i masnoća u krvi;
- karbamazepin, lijek koji se koristi za sprječavanje napadaja;

- takrolimus, lijek koji se koristi za suzbijanje imunosnog sustava ili za sprječavanje odbacivanja presađenog organa;
- zaštita od začeća: ako primjenjujete hormonske oralne kontraceptive, morate također koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte dio Trudnoća, dojenje i plodnost)

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima bilo koji od tih lijekova (ili ako niste sigurni). Liječnik može odlučiti prilagoditi dozu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Iako će se ovaj lijek primarno koristiti u male djece, može se koristiti i u starijih bolesnika koji mogu začeti dijete. Ovaj je odlomak namijenjen tim bolesnicima.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Lijek Ojemda može potencijalno ugroziti nerođeno dijete.
- Ako zatrudnite tijekom uzimanja ovog lijeka, odmah obavijestite liječnika. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da Ojemda može ugroziti nerođeno dijete.

Ako Vaše dijete može zatrudnjeti, liječnik će provesti test prije početka liječenja lijekom Ojemda.

Kontracepcija

Ako Vaše dijete može zatrudnjeti, ono mora upotrebljavati pouzdanu metodu kontrole začeća (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom Ojemda i najmanje 28 dana nakon posljednje doze lijeka Ojemda.

Metode kontrole začeća koje sadrže hormone (kao što su kontracepcijske pilule, injekcije ili flasteri) mogu djelovati manje pouzdano tijekom liječenja lijekom Ojemda. Potrebno je primjenjivati učinkovitu nehormonsku mehaničku metodu sprječavanja začeća (npr. kondom) kako bi se izbjegao rizik od trudnoće tijekom uzimanja lijeka Ojemda. Za savjet se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako Vaše muško dijete može začeti dijete, Vaše dijete treba primjenjivati učinkovitu nehormonsku kontrolu začeća (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom Ojemda i 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Ojemda.

Dojenje

Nije poznato može li se Ojemda izlučiti u majčino mlijeko. Vaše dijete ne smije dobiti tijekom liječenja i 2 tjedna nakon prestanka liječenja. Razgovarajte s liječnikom o najboljem načinu hranjenja djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

Učinci lijeka Ojemda na plodnost nisu poznati. Ovaj lijek može potencijalno utjecati na plodnost muškaraca i žena te učinci možda neće biti reverzibilni. Sa djetetovim liječnikom razgovarajte o mogućnostima poboljšanja djetetovih izgleda da u budućnosti ima djecu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ojemda može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost Vašeg djeteta da vozi, vozi bicikl/romobil, upravlja strojevima ili sudjeluje u drugim aktivnostima koje zahtijevaju pozornost. Ako Vaše dijete ima problema s vidom ili se osjeća umorno ili slabo ili su mu razine energije niske, potrebno je izbjegavati takve aktivnosti.

Opisi tih učinaka navedeni su u dijelu 4.

Razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni u bilo što. Bolest, simptomi i liječenje Vašeg djeteta također mogu utjecati na njegovu sposobnost sudjelovanja u takvim aktivnostima.

Ojemda sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti od 100 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Ojemda

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko primijeniti

Liječnik će odlučiti o točnoj dozi lijeka Ojemda na temelju veličine tijela Vašeg djeteta, uključujući njegovu težinu i visinu.

Liječnik može odlučiti da je Vašem djetetu potrebna niža doza ako se pojave nuspojave. Liječenje će se nastaviti sve dok Vaše dijete ima koristi od njega i ne pojave se neprihvatljive nuspojave.

Kako primjenjivati

Vaše dijete treba progutati tablete cijele s vodom. Tablete se ne smiju žvakati, rezati niti drobiti. Ako Vaše dijete ne može progutati tablete, lijek Ojemda je dostupan i u obliku praška za oralnu suspenziju.

Lijek Ojemda primijenite jednom tjedno s hranom ili bez nje.

Ako primijenite više lijeka Ojemda nego što ste trebali

Ako ste primijenili previše lijeka Ojemda, **obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri** za savjet. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Ojemda i ovu uputu.

Ako ste zaboravili primijeniti Ojemda

- Ako ste zakasnili s tjednom dozom lijeka Ojemda za 3 dana ili manje, dozu primijenite čim se sjetite. Djetetu dajte sljedeću dozu prema redovitom rasporedu.
- Ako ste zakasnili s tjednom dozom lijeka Ojemda za više od 3 dana, preskočite dozu i sljedeću dozu djetetu dajte prema redovitom rasporedu.

Ako Vaše dijete povraća nakon uzimanja lijeka Ojemda

Ako Vaše dijete povraća odmah nakon uzimanja lijeka Ojemda, djetetu ponovno dajte dozu. Ako niste sigurni trebate li primijeniti drugu dozu, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati Ojemda

Lijek Ojemda primjenjujte onoliko dugo koliko to preporuči liječnik. Nemojte prestati primjenjivati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite hitnu liječničku pomoć ako Vaše dijete ima bilo koji od sljedećih simptoma:

- Teško krvarenje, poput krvarenja iz nosa koje ne prestaje.
- Znakove tumorskog krvarenja, kao što su iznenadni trnci, slabost, utrnulost ili iznenadna i teška glavobolja, mučnina ili povraćanje, smetenost ili nerazgovjetan govor.
- Osip, osip poput akni, ljuštenje, crvenilo kože ili iritacija, izbočine ili sitne papule, mjehurići. To mogu biti znakovi ozbiljnih kožnih osipa.
- Opekline od sunca nakon izlaganja suncu. Preporučuje se primjena mjera opreza protiv izlaganja sunčevoj svjetlosti kao što je uporaba kreme za sunčanje (SPF $\geq$ 50), sunčanih naočala i/ili zaštitne odjeće.

Ostale moguće nuspojave

Vrlo često (*mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba*)

- promjene boje kose
- umor
- niska razina crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor i blijedu kožu (anemija)
- povećana razina enzima (povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi) - enzim koji se oslobađa u krv kada je mišić oštećen.
- povraćanje
- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- glavobolja
- suha koža
- vrućica (pireksija)
- spor rast (usporenje rasta)
- akne
- povećane razine enzima u jetri Vašeg djeteta (povećana aspartat aminotransferaza)
- povećane razine enzima (povećana laktat dehidrogenaza u krvi), što može ukazivati na oštećenje tkiva kod Vašeg djeteta.
- mučnina
- zatvor
- infekcija nosa i grla (infekcija gornjih dišnih putova)
- oticanje (edem)
- infekcija ležišta nokta (paronihija)
- smanjen apetit
- bol u trbuhu
- niska razina kalija u krvi (hipokalemija)
- upala sluznice u ustima (stomatitis)
- svrbež (pruritus)
- proljev
- gubitak tjelesne težine (smanjenje tjelesne težine)
- povećane razine enzima u jetri Vašeg djeteta (povećana alanin aminotransferaza)
- bol u nogama i rukama (bol u udovima)
- promjene boje kože (diskoloracija kože)
- gubitak kose (alopecija)
- bol u mišićima (mialgija)
- smanjenje broja limfocita, vrste bijelih krvnih stanica
- povećane razine produkta razgradnje crvenih krvnih stanica (povećana razina bilirubina u krvi)
- niska razina albumina u krvi (hipoalbuminemija)
- niska razina natrija u krvi (hiponatrijemija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- virusna infekcija
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- crvenilo kože (navale crvenila)

Često (*mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba*)

- povećanje broja eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica
- upala rubova kapaka (blefaritis)
- suhe oči

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ojemda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili pokazuje znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ojemda sadrži

- Djelatna tvar je tovorafenib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tovorafeniba.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: bezvodni koloidni silicijev dioksid, kopovidon, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza
Film ovojnica: hipromeloza, makrogol, titanijev dioksid, žuti željezov oksid, crveni željezov oksid.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Kako Ojemda izgleda i sadržaj pakiranja

Ojemda 100 mg tablete su narančaste, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „100“ na jednoj strani i „D101“ na suprotnoj strani. Dostupne su u blisterima s 4, 5 ili 6 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 16, 20 ili 24 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ojemda 25 mg/ml prašak za oralnu suspenziju tovorafenib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki djetetovim.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama ili Vašem djetetu – ali u uputi će samo pisati „Vaše dijete“.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ojemda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ojemda
3. Kako primjenjivati lijek Ojemda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ojemda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ojemda i za što se koristi

Ojemda je lijek koji sadrži djelatnu tvar tovorafenib i pripada skupini lijekova poznatih kao inhibitori proteinske kinaze.

Upotrebljava se u bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih za liječenje pedijatrijskog glioma niskog stupnja. To je vrsta tumora mozga koji nastaje iz glija stanica koje podupiru i štite živčane stanice u mozgu i leđnoj moždini. Gliomi se razvrstavaju u stupnjeve od 1 do 4, što označava koliko su tumorske stanice agresivne. Stupanj 1 i 2 smatraju se gliomima niskog stupnja.

Lijek Ojemda upotrebljava se u liječenju bolesnika u dobi od 6 mjeseci i stariji čiji tumor na mozgu:

- ima abnormalnost gena *BRAF* (fuzija ili preraspodjela gena *BRAF*, ili mutacija *BRAF* V600) i;
- koji se vratio nakon prethodnog liječenja ili nije reagirao na prethodno liječenje.

Liječnik će prije početka liječenja provesti pretragu kako bi se uvjerio da je lijek Ojemda dobar za Vaše dijete.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Ojemda

Nemojte primjenjivati lijek Ojemda

- ako je Vaše dijete alergično na tovorafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s djetetovim liječnikom prije nego što primijenite lijek Ojemda. Liječnik mora znati ako Vaše dijete:

- ima **problema s krvarenjem. Lijek Ojemda može izazvati probleme s krvarenjem, uključujući krvarenje unutar tumora.** Primjena lijekova koji sprječavaju zgrušavanje krvi, kao što su lijekovi protiv zgrušavanja krvi ili lijekovi protiv nakupljanja krvnih pločica, može povećati rizik od ovih krvarenja tijekom liječenja lijekom Ojemda. Ako se pojave problemi s krvarenjem, liječnik može prekinuti liječenje, nastaviti sa smanjenom dozom ili trajno prekinuti liječenje lijekom Ojemda na temelju težine. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vaše dijete razvije simptome, uključujući:
 - krvarenje iz nosa;
 - glavobolju;
 - iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka;
 - povraćanje krvi ili povraćanje sadržaja nalik talogu kave;
 - crvenu ili crnu stolicu nalik katranu;
 - smetenost;
 - nerazgovjetan govor;
 - omaglicu;
 - osjećaj slabosti.
- ima **problema s kožom.** Ojemda može izazvati osip, uključujući fotosenzitivnost (stanje u kojem koža postaje vrlo osjetljiva na sunčevu svjetlost ili druge oblike ultraljubičastog zračenja te može lako izgorjeti). Trebali biste pokušati izbjeći izravnu izloženost djeteta suncu jer ono može izazvati kožne reakcije. Tijekom liječenja lijekom Ojemda primjenjujte mjere opreza, kao što su uporaba kreme za sunčanje (SPF $\geq$ 50), sunčanih naočala i/ili zaštitne odjeće. Liječnik može prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje na temelju težine reakcije. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vaše dijete razvije simptome, uključujući:
 - izbočine na dijelovima kože koje su promijenile boju;
 - ljuštenje, crvenilo ili iritaciju kože;
 - mjehuriće;
 - osip.

Što će djetetov liječnik provjeriti prije i tijekom liječenja

- Vaše će dijete biti podvrgnuto krvnim pretragama radi provjere funkcije jetre, prije početka liječenja, jedan mjesec nakon početka liječenja i redovito tijekom liječenja lijekom Ojemda. To je zato što Ojemda može uzrokovati probleme s jetrom. Ako se to dogodi, liječnik može privremeno ili trajno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu.
- Liječnik će pratiti rast Vašeg djeteta prije početka liječenja, redovito tijekom liječenja te nakon prestanka liječenja. To je zato što Ojemda može usporiti brzinu rasta Vašeg djeteta.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Primjena lijeka Ojemda se ne preporučuje u djece mlađe od 6 mjeseci. Nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ojemda

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove prije početka liječenja lijekom Ojemda. To uključuje bezreceptne lijekove.

To je vrlo važno jer neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Ojemda ili povećati vjerojatnost da će Vaše dijete imati nuspojave. Lijek Ojemda može utjecati i na djelovanje nekih drugih lijekova.

- gemfibrozil, lijek koji se koristi za liječenje povišenog kolesterola i masnoća u krvi;
- karbamazepin, lijek koji se koristi za sprječavanje napadaja;
- takrolimus, lijek koji se koristi za suzbijanje imunosnog sustava ili za sprječavanje odbacivanja presađenog organa;

- zaštita od začeća: ako primjenjujete hormonske oralne kontraceptive, morate također koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije (pogledajte dio Trudnoća, dojenje i plodnost).

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vaše dijete uzima bilo koji od tih lijekova (ili ako niste sigurni). Liječnik može odlučiti prilagoditi dozu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Iako će se ovaj lijek primarno koristiti u male djece, može se koristiti i u starijih bolesnika koji mogu začeti dijete. Ovaj je odlomak namijenjen tim bolesnicima.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Lijek Ojemda može potencijalno ugroziti nerođeno dijete.
- Ako zatrudnite tijekom uzimanja ovog lijeka, odmah obavijestite liječnika. Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da Ojemda može ugroziti nerođeno dijete.

Ako Vaše dijete može zatrudnjeti, liječnik će provesti test prije početka liječenja lijekom Ojemda.

Kontracepcija

Ako Vaše dijete može zatrudnjeti, ono mora upotrebljavati pouzdanu metodu kontrole začeća (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom Ojemda i najmanje 28 dana nakon posljednje doze lijeka Ojemda.

Metode kontrole začeća koje sadrže hormone (kao što su kontracepcijske pilule, injekcije ili flasteri) mogu djelovati manje pouzdano tijekom liječenja lijekom Ojemda. Potrebno je primjenjivati učinkovitu nehormonsku mehaničku metodu sprječavanja začeća (npr. kondom) kako bi se izbjegao rizik od trudnoće tijekom uzimanja lijeka Ojemda. Za savjet se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako Vaše muško dijete može začeti dijete, Vaše dijete treba primjenjivati učinkovitu nehormonsku kontrolu začeća (kontracepciju) tijekom liječenja lijekom Ojemda i 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Ojemda.

Dojenje

Nije poznato može li se Ojemda izlučiti u majčino mlijeko. Vaše dijete ne smije dobiti tijekom liječenja i 2 tjedna nakon prestanka liječenja. Razgovarajte s liječnikom o najboljem načinu hranjenja djeteta tijekom tog vremena.

Plodnost

Učinci lijeka Ojemda na plodnost nisu poznati. Ovaj lijek može potencijalno utjecati na plodnost muškaraca i žena te učinci možda neće biti reverzibilni. Sa djetetovim liječnikom razgovarajte o mogućnostima poboljšanja djetetovih izgleda da u budućnosti ima djecu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ojemda može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost Vašeg djeteta da vozi, vozi bicikl/romobil, upravlja strojevima ili sudjeluje u drugim aktivnostima koje zahtijevaju pozornost. Ako Vaše dijete ima problema s vidom ili se osjeća umorno ili slabo ili su mu razine energije niske, potrebno je izbjegavati takve aktivnosti.

Opisi tih učinaka navedeni su u dijelu 4.

Razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni u bilo što. Bolest, simptomi i liječenje Vašeg djeteta također mogu utjecati na njegovu sposobnost sudjelovanja u takvim aktivnostima.

Ojemda sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici praška za oralnu suspenziju, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Ojemda

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko primijeniti

Liječnik će odlučiti o točnoj dozi lijeka Ojemda na temelju veličine tijela Vašeg djeteta, uključujući njegovu težinu i visinu.

Liječnik može odlučiti da je Vašem djetetu potrebna niža doza ako se pojave nuspojave. Liječenje će se nastaviti sve dok Vaše dijete ima koristi od njega i ne pojave se neprihvatljive nuspojave.

Kako primjenjivati

Za pojedinosti o načinu pripreme i primjene praška za oralnu suspenziju pročitajte upute za uporabu na kraju ove upute o lijeku.

Lijek Ojemda primijenite jednom tjedno s hranom ili bez nje.

Ako primijenite više lijeka Ojemda nego što ste trebali

Ako ste primijenili previše lijeka Ojemda, **obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri** za savjet. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Ojemda i ovu uputu.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Ojemda

- Ako ste zakasnili s tjednom dozom lijeka Ojemda za 3 dana ili manje, dozu primijenite čim se sjetite. Djetetu dajte sljedeću dozu prema redovitom rasporedu.
- Ako ste zakasnili s tjednom dozom lijeka Ojemda za više od 3 dana, preskočite dozu i sljedeću dozu djetetu dajte prema redovitom rasporedu.

Ako Vaše dijete povraća nakon uzimanja lijeka Ojemda

Ako Vaše dijete povraća odmah nakon uzimanja lijeka Ojemda, djetetu ponovno dajte dozu. Ako niste sigurni trebate li primijeniti drugu dozu, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete primjenjivati lijek Ojemda

Lijek Ojemda primjenjujte onoliko dugo koliko to preporuči liječnik. Nemojte prestati primjenjivati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite primjenjivati ovaj lijek i zatražite hitnu liječničku pomoć ako Vaše dijete ima bilo koji od sljedećih simptoma:

- Teško krvarenje, poput krvarenja iz nosa koje ne prestaje.
- Znakove tumorskog krvarenja, kao što su iznenadni trnci, slabost, utrnulost ili iznenadna i teška glavobolja, mučnina ili povraćanje, smetenost ili nerazgovjetan govor.
- Osip, osip poput akni, ljuštenje, crvenilo kože ili iritacija, izbočine ili sitne papule, mjehurići. To mogu biti znakovi ozbiljnih kožnih osipa.
- Opekline od sunca nakon izlaganja suncu. Preporučuje se primjena mjera opreza protiv izlaganja sunčevoj svjetlosti kao što je uporaba kreme za sunčanje (SPF $\geq$ 50), sunčanih naočala i/ili zaštitne odjeće.

Ostale moguće nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- promjene boje kose
- umor
- niska razina crvenih krvnih stanica, što može uzrokovati umor i blijedu kožu (anemija)
- povećana razina enzima (povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi) - enzim koji se oslobađa u krv kada je mišić oštećen.
- povraćanje
- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- glavobolja
- suha koža
- vrućica (pireksija)
- spor rast (usporenje rasta)
- akne
- povećane razine enzima u jetri Vašeg djeteta (povećana aspartat aminotransferaza)
- povećane razine enzima (povećana laktat dehidrogenaza u krvi), što može ukazivati na oštećenje tkiva kod Vašeg djeteta.
- mučnina
- zatvor
- infekcija nosa i grla (infekcija gornjih dišnih putova)
- oticanje (edem)
- infekcija ležišta nokta (paronihija)
- smanjen apetit
- bol u trbuhu
- niska razina kalija u krvi (hipokalemija)
- upala sluznice u ustima (stomatitis)
- svrbež (pruritus)
- proljev
- gubitak tjelesne težine (smanjenje tjelesne težine)
- povećane razine enzima u jetri Vašeg djeteta (povećana alanin aminotransferaza)
- bol u nogama i rukama (bol u udovima)
- promjene boje kože (diskoloracija kože)
- gubitak kose (alopecija)
- bol u mišićima (mialgija)
- smanjenje broja limfocita, vrste bijelih krvnih stanica
- povećane razine produkta razgradnje crvenih krvnih stanica (povećana razina bilirubina u krvi)
- niska razina albumina u krvi (hypoalbuminemija)
- niska razina natrija u krvi (hiponatrijemija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- virusna infekcija
- smanjen broj bijelih krvnih stanica
- crvenilo kože (navale crvenila)

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- povećanje broja eozinofila, vrste bijelih krvnih stanica
- upala rubova kapaka (blefaritis)
- suhe oči

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ojemda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Suspenzija se mora upotrijebiti u roku od 15 minuta nakon rekonstitucije.

Ovaj lijek nemojte upotrebljavati ako je zaštitna folija ispod zatvarača bočice probijena ili nedostaje.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili pokazuje znakove otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ojemda sadrži

- Djelatna tvar je tovorafenib. Jedna bočica sadržava 300 mg tovorafeniba. Nakon rekonstitucije jedna bočica oralne suspenzije sadržava 12 ml tovorafeniba u koncentraciji od 25 mg/ml.
- Drugi sastojci su: kopovidon, mikrokristalična celuloza, manitol (E421) natrijev laurilsulfat, simetikon, maltodekstrin, bezvodni koloidni silicijev dioksid, sukraloza u prahu, umjetna aroma jagode (sadrži maltodekstrin, triacetin, umjetnu aromu).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Kako Ojemda izgleda i sadržaj pakiranja

Ojemda prašak za oralnu suspenziju 25 mg/ml je bijeli do bjelkasti prašak u prozirnoj staklenoj bočici, pakiran zajedno s nastavkom za utiskivanje na bočicu i štrcaljkom za oralno doziranje od 20 ml. Svaki ml rekonstituiranog Ojemda praška za oralnu suspenziju s okusom jagode sadrži 25 mg tovorafeniba. Jedna bočica oralne suspenzije nakon rekonstitucije sadržava 300 mg u 12 ml tovorafeniba u dozi od 25 mg/ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

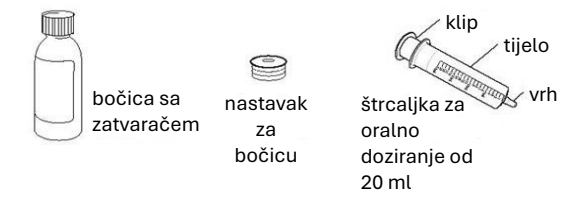
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA UPORABU

Prije čitanja ovih uputa za uporabu prvo pročitatite uputu o lijeku.

Ove upute za uporabu sadrže važne informacije o tome kako pripremiti, izmjeriti i dati dozu lijeka Ojemda 25 mg/ml praška za oralnu suspenziju.

- Pažljivo pročitajte ove upute za uporabu prije nego što pripremite, izmjerite i prvi put date dozu lijeka Ojemda i svaki put kada dobijete nadopunu jer mogu postojati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o liječenju ili stanju Vašeg djeteta.
- Liječnik ili ljekarnik trebaju pokazati bolesniku ili njegovatelju kako pravilno pripremiti, izmjeriti i primijeniti dozu lijeka Ojemda. Ako imate pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Lijek Ojemda primijenite točno onako kako Vam liječnik kaže.
- Dobit ćete lijek Ojemda u kutiji koja sadrži bočicu s praškom, štrcaljku za oralno doziranje od 20 ml i nastavak za bočicu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako nedostaje jedna od tih komponenti ili više njih.
- Bočica je izrađena od stakla. Bočicu nemojte upotrebljavati ako je razbijena ili oštećena. Nemojte upotrebljavati lijek Ojemda ako je zaštitna folija ispod zatvarača probijena ili nedostaje. Za novu bočicu obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Lijek Ojemda ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza „EXP“. Obratite se svom ljekarniku ako je istekao rok valjanosti.
- Za pripremu lijeka Ojemda upotrebljavajte samo vodu sobne temperature.
- Svaka doza **mora se primijeniti u roku od 15 minuta** nakon pripreme lijeka.
- Svaka boca, nastavak za bočicu i štrcaljka lijeka Ojemda namijenjeni su **samo za jednokratnu uporabu**.
- Bočicu, nastavak za bočicu i štrcaljku čuvajte izvan dohvata djece.

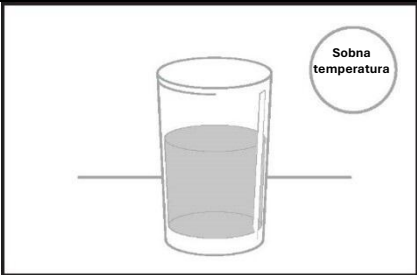
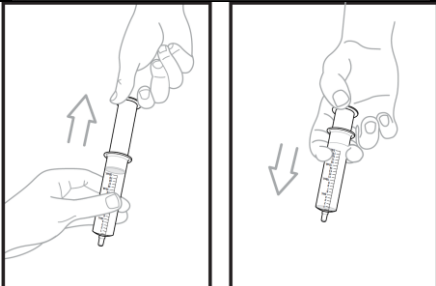
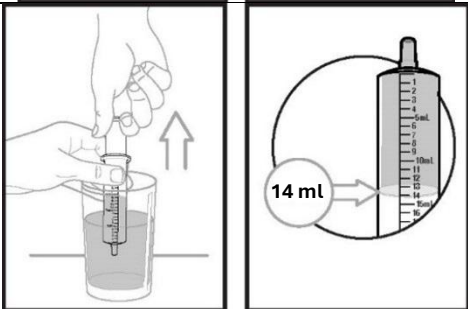
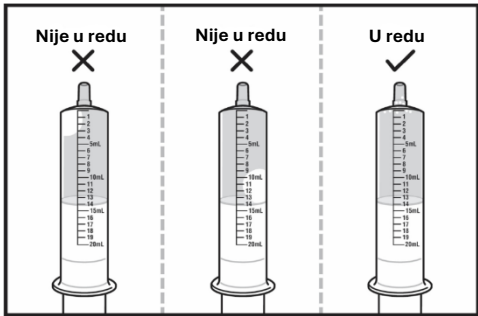
Pripremite sljedeće:	
Isporučeno u kutiji:	Nije isporučeno u kutiji:
 bočica sa zatvaračem nastavak za bočicu štrcaljka za oralno doziranje od 20 ml	• 1 prazna čista čašica • voda sobne temperature (15 do 30°C) • štrcaljka ENFit i nastavak ENFit (ako uzimate ili dajete Ojemda prašak za oralnu suspenziju kroz sondu za hranjenje)

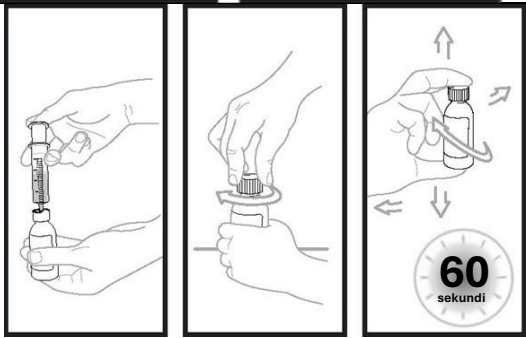
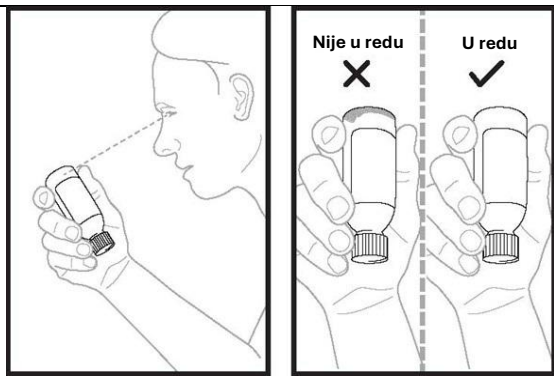
Uvijek upotrijebite priloženu štrcaljku za oralno doziranje kako biste bili sigurni da ste točno izmjerili propisanu dozu. Štrcaljka za oralno doziranje od 20 ml označena je kako biste točno izmjerili propisanu dozu lijeka Ojemda. Tijelo štrcaljke za oralno doziranje ima oznake u mililitrima (ml).

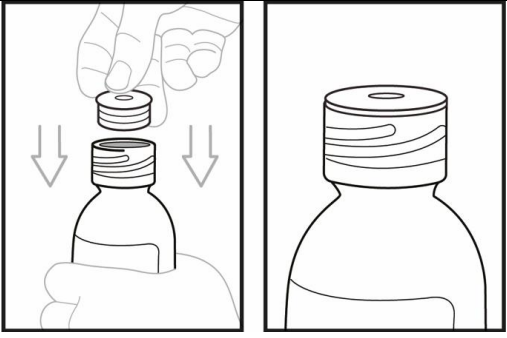
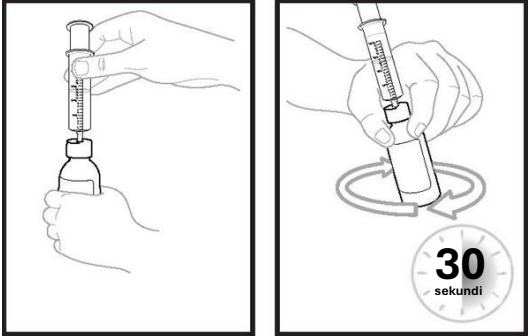
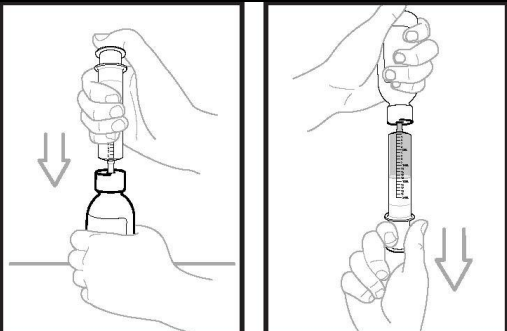
Napomena: Propisana doza lijeka Ojemda može zahtijevati pripremu 2 bočice praška. Ako su potrebne 2 bočice:

- uvijek dodajte točno 14 ml vode sobne temperature u svaku bočicu i
- pripremite i primijenite dozu lijeka Ojemda iz prve bočice, a zatim ponovite iste korake za pripremu i primjenu doze lijeka Ojemda iz druge bočice.

- Ojemda može se primijeniti kroz usta s pomoću štrcaljke za oralno doziranje od 20 ml ili kroz sondu za hranjenje **minimalne** veličine 12 F (French-a) s pomoću štrcaljke ENFit.
 - Ako lijek Ojemda primjenjujete **kroz usta**, slijedite dio A, **korake od 1. do 19.**
 - Ako Ojemda primjenjujete s **pomoću sonde za hranjenje**, slijedite dio B, **korake od 20. do 25.**

DIO A: PRIMJENA ŠTRCALJKOM ZA USTA	
1. korak: Operite i osušite ruke prije pripreme, mjerenja i primjene doze lijeka Ojemda.	
2. korak: Stavite pribor na čistu i ravnu radnu površinu.	
3. korak: Čašicu dopola napunite vodom sobne temperature (oko 15 °C do 30 °C). Nemojte upotrebljavati hladnu vodu.	
4. korak: Uklonite zrak iz štrcaljke za oralno doziranje. Povucite klip prema gore u štrcaljku za oralno doziranje do kraja, a zatim potisnite klip natrag u štrcaljku za oralno doziranje sve do kraja. To će Vam pomoći da uklonite sav zrak unutar štrcaljke.	
5. korak: Vrh štrcaljke za oralno doziranje stavite u vodu. Povucite klip štrcaljke za oralno doziranje prema gore kako biste povukli vodu do oznake za 14 ml.	
6. korak: Uklonite štrcaljku za oralno doziranje iz čašice. Okrenite vrh štrcaljke za oralno doziranje prema gore i provjerite ima li mjehurića zraka. Ako u štrcaljki za oralno doziranje postoje veliki mjehurići zraka, istisnite vodu natrag u čašicu, a zatim ponovno povucite klip prema gore kako biste povukli vodu do oznake od 14 ml. Ponavljajte 6. korak dok ne uklonite sve velike mjehuriće zraka. Mali mjehurići zraka su u redu. Stavite štrcaljku za oralno doziranje sa strane.	

7. korak: Čvrsto pritisnite zatvarač i okrenite ga ulijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke sata) kako biste otvorili bočicu s praškom. • Nemojte bacati zatvarač. • Uklonite zaštitnu foliju. Nemojte upotrebljavati lijek ako je zaštitna folija ispod zatvarača probijena ili nedostaje. Nazovite liječnika ili ljekarnika ako je zaštitna folija probijena.	 Zaštitna folija
8. korak: Umetnite vrh štrcaljke za oralno doziranje u otvor na bočici. Pritisnite klip prema dolje i ubrizgajte točno 14 ml vode u bočicu. • Izvadite vrh ispražnjene štrcaljke za oralno doziranje iz bočice i odložite ga sa strane. • Odmah zatim vratite zatvarač na bočicu i pritisnite ga prema dolje te zakrenite udesno (u smjeru kazaljke sata). • Dobro protresite bočicu 60 sekundi u svim smjerovima.	 60 sekundi
9. korak: Okrenite bočicu naopako kako biste provjerili je li se prašak zalijepio za unutrašnjost bočice. • Ako i dalje vidite prašak u bočici, nastavite protresati bočicu dodatnih 15 sekundi dok se sav prašak u bočici ne otopi. • Bočicu nemojte tresti dulje od ukupno 2 minute. • Provjerite bočicu kako biste se uvjerali da nema vidljivog praška. • Ako i dalje vidite prašak u bočici, obratite se liječniku ili ljekarniku i zatražite novu bočicu.	 Nije u redu X U redu ✓
10. korak: Ponovno okrenite bočicu naopako i vrtite 30 sekundi. • Stavite bocu na čistu, ravnu radnu površinu. • Uklonite zatvarač i provjerite da u grlu bočice nema čvrstih tvari. • Ako u grlu bočice opazite čvrste tvari, vratite zatvarač na bočicu, okrenite bočicu naopako i vrtite dodatnih 15 sekundi. • Ostavite bočicu da odstoji 60 sekundi kako bi se većina pjene slegnula. Napomena: Pjenjenje u bočici smanjit će količinu lijeka Ojemda oralne suspenzije.	 30 sekundi 60 sekundi Ostavite bočicu da odstoji

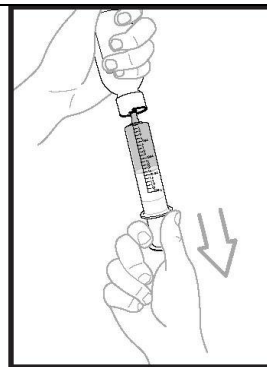
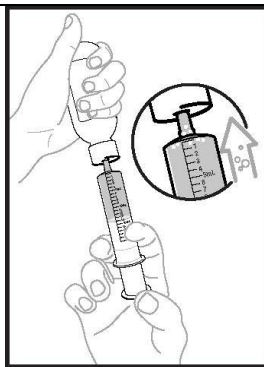
11. korak: Čvrsto pritisnite zatvarač i okrenite ga ulijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke sata) kako biste otvorili bočicu. Zatvarač nemojte bacati. U bočicu čvrsto umetnite nastavak za bočicu i gurnite ga u vrh bočice. Gornji rub nastavka za bočicu treba biti poravnan s vrhom bočice. Nemojte uklanjati nastavak za bočicu nakon što ste ga umetnuli u bočicu.	
12. korak: Provjerite dozu u mililitrima (ml) kako Vam je propisao liječnik. Ponovno uzmite štrcaljku za oralno doziranje. Svaka oznaka na štrcaljki za oralno doziranje jednaka je 1 ml. Uvucite zrak u štrcaljku za oralno doziranje povlačenjem klipa štrcaljke do propisane doze. Na primjer, ako propisana doza iznosi 12 ml, uvucite zrak u štrcaljku za oralno doziranje povlačenjem klipa štrcaljke do oznake za 12 ml.	
13. korak: Umetnite vrh štrcaljke za oralno doziranje u nastavak za bočicu. • Umetnite vrh štrcaljke za oralno doziranje u rupicu u nastavku za bočicu. • Držite štrcaljku za oralno doziranje na bočici. Kada ste štrcaljku za oralno doziranje postavili na mjesto, držite bočicu na mjestu gdje vrh štrcaljke za oralno doziranje ulazi u nastavak za bočicu pa vrtite oralnu suspenziju na 30 sekundi.	
14. korak: Ubrizgajte zrak iz štrcaljke za oralno doziranje u bočicu. Držite štrcaljku za oralno doziranje na mjestu i bočicu okrenite naopako. Kako biste izmjerili propisanu dozu, držite vrh štrcaljke za oralno doziranje okrenutim prema gore i povucite klip prema dolje dok se vrh klipa ne poravna s propisanom dozom u mililitrima.	

15. korak: Dok je štrcaljka još u bočici, pažljivo potisnite lijek Ojemda natrag u bočicu kako biste iz štrcaljke za oralno doziranje uklonili sve mjehuriće zraka pa klip ponovno povucite prema dolje kako biste izvukli propisanu dozu.

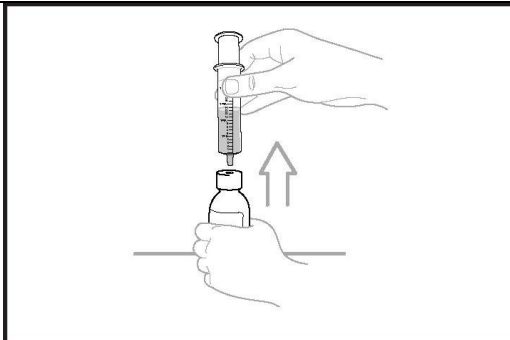
Ponavljajte **15. korak** sve dok ne vidite da je preostalo malo ili nimalo mjehurića zraka ili ako ste u štrcaljku za oralno doziranje izvukli pogrešnu dozu.

Napomena: Iz svake pripremljene bočice upotrijebite samo do 12 ml lijeka Ojemda.

- Ako je propisana doza veća od 12 ml (300 mg), podijelite dozu što je moguće ravnomjernije između svake pripremljene bočice.
- Na primjer, ako je doza 13 ml, izvucite 6 ml iz prve pripremljene bočice i 7 ml iz druge pripremljene bočice.



16. korak: Ostavite vrh štrcaljke za oralno doziranje u nastavku za bočicu i pažljivo okrenite bočicu u uspravan položaj. Ponovno stavite bočicu na ravnu radnu površinu. Polagano uklonite vrh štrcaljke za oralno doziranje s nastavka za bočicu pažljivim povlačenjem ravno prema gore. Štrcaljku za oralno doziranje **nemojte** držati za klip jer se klip može izvući.



17. korak: Ponovno provjerite je li vrh klipa štrcaljke za oralno doziranje na oznaci propisane doze u mililitrima. Ako nemate točnu propisanu dozu u mililitrima, ponovite **korake od 15. do 17.**

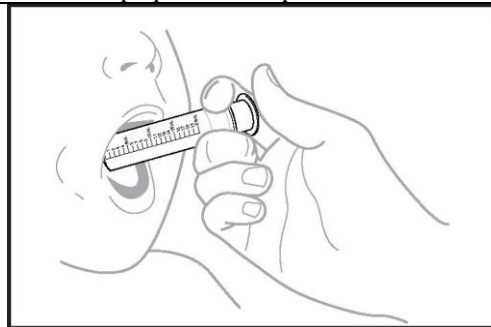
Ako dozu lijeka Ojemda primjenjujete **kroz usta, prijedite na 18. korak.**

Ako dozu lijeka Ojemda primjenjujete kroz sondu za hranjenje, prijedite na **dio B.**

Lijek Ojemda **mora se primijeniti u roku od 15 minuta** nakon pripreme za uporabu.

18. korak: Vaše dijete treba sjediti uspravno kako bi uzelo ili kako biste mu dali dozu lijeka Ojemda. Postavite vrh štrcaljke za oralno doziranje prema unutrašnjosti obraza unutar usta.

- Polako potisnite lijek u usta pritiskom na klip.
- **Nemojte** snažno pritiskati klip. To može izazvati gušenje.
- Dopustite djetetu da guta tijekom primjene lijeka Ojemda. Vaše dijete može piti tekućine odmah nakon što proguta lijek Ojemda.
- Obvezno dajte cijelu dozu lijeka Ojemda.
- Ako su za pripremu propisane doze potrebne 2 bočice lijeka Ojemda, ponovite **dio A, korake od 1. do 18.** za drugu bočicu.
- Zbrinite pripremljenu oralnu suspenziju Ojemda ako je ne primijenite u roku od 15 minuta.



19. korak: Vidjeti **dio C** za upute o tome „**Kako zbrinuti upotrijebljene bočice, bočice kojima je istekao rok trajanja ili neupotrijebljene bočice lijeka Ojemda i štrcaljke za oralno doziranje**“.

DIO B: PRIMJENA S POMOĆU SONDE ZA HRANJENJE

Prije primjene doze lijeka Ojemda za **oralnu suspenziju** kroz sondu za hranjenje pročitajte sljedeće informacije i razgovarajte s djetetovim liječnikom prije nego što prijedete na **20. KORAK**:

- Lijek Ojemda može se primijeniti kroz sondu za hranjenje, prema uputama liječnika.
- Upotrebljavajte samo sondu za hranjenje **minimalne veličine 12 F (French-a)**.
- Uvijek upotrijebite štrcaljku za oralno doziranje od 20 ml (priloženu u kutiji) za pripremu svake doze lijeka Ojemda u bočici.
- Uvijek upotrijebite štrcaljku ENFit od 20 ml i nastavak ENFit (nisu priloženi u kutiji) za mjerenje i primjenu svake doze lijeka Ojemda kroz sondu za hranjenje.

20. korak: Isperite sondu za hranjenje prema uputama proizvođača prije primjene doze lijeka Ojemda.

21. korak:

Slijedite **korake od 1. do 11. u dijelu A** za pripremu lijeka Ojemda s pomoću štrcaljke za oralno doziranje od 20 ml.

Zatim slijedite **korake od 12. do 17. u dijelu A** kako biste odredili djetetovu dozu lijeka Ojemda uporabom štrcaljke ENFit i nastavka ENFit.

22. korak: Spojite štrcaljku ENFit od 20 ml koja sadrži lijek Ojemda na sondu za hranjenje.

23. korak: Primijenite konstantan pritisak na klip kako biste primijenili cijelu dozu lijeka Ojemda kroz sondu za hranjenje.

24. korak: Isperite sondu za hranjenje prema uputama proizvođača nakon primjene doze lijeka Ojemda. Ako su potrebne 2 bočice, **ponovite 21. korak** i odmah primijenite ostatak doze.

25. korak: Vidjeti **dio C** za upute o tome „**Kako zbrinuti upotrijebljene bočice, bočice kojima je istekao rok trajanja ili neupotrijebljene bočice lijeka Ojemda i štrcaljke za oralno doziranje**“.

Dio C: Kako zbrinuti upotrijebljene bočice, bočice kojima je istekao rok trajanja ili neupotrijebljene bočice lijeka Ojemda i štrcaljke za oralno doziranje

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.