

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ojemda 100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg tovorafenibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Narancssárga, ovális filmbevonatú tabletták (16 mm hosszú és 9 mm széles), egyik oldalán „100”, másik oldalán „D101” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ojemda monoterápiában olyan 6 hónaposnál idősebb betegek kezelésére javallt, akiknél BRAF-fúzió vagy átrendeződés, illetve BRAF V600-mutációval társuló, alacsony grádusú gyermekkori glioma (LGG – Low-Grade glioma) áll fenn, és akiknél a betegség egy vagy több korábbi szisztémás kezelés után progrediált (a biomarkereken alapuló betegkiválasztásra vonatkozóan lásd a 4.2 pontot).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A tovorafenibbel történő kezelést olyan szakképzett orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie, aki jártas a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

Betegkiválasztás

A tovorafenib alkalmazása előtt a BRAF-fúzió vagy -átrendeződés, illetve a BRAF V600-mutáció jelenlétét igazolni kell, CE-jelöléssel ellátott, erre a célra szánt *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel. Amennyiben CE-jelölésű IVD nem áll rendelkezésre, a BRAF-fúzió vagy átrendeződés, illetve a BRAF V600-mutáció igazolását egyéb validált vizsgálattal kell elvégezni.

Adagolás

A testfelszín (BSA – body surface area) alapján számított, ajánlott tovorafenib-dózis heti egyszer 380 mg/m². A maximálisan ajánlott dózis heti egyszer 600 mg (lásd 1. táblázat).

Az Ojemda azonnali hatóanyag-leadású tabletták (lásd 1. táblázat), vagy belsőleges szuszpenzió (lásd a tovorafenib 25 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását) formájában adható.

Azoknak a betegeknek nincs megállapítva ajánlott dózis, akiknek a testfelszíne 0,3 m²-nél kisebb.

1. táblázat: Javasolt dózis, testfelszínre vonatkozóan

Testfelszín	Javasolt dózis (hetente egyszer)
0,30-0,89 m ²	Lásd a tovorafenib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥1,40 m ²	600 mg

A kezelés időtartama

A tovorafenibbel végzett kezelést hetente egyszer kell folytatni mindaddig, amíg a betegség nem progrediál, vagy amíg a klinikai előny elvesztése vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Kihagyott vagy késedelmes adagok

Ha egy dózis bevétele legfeljebb 3 napot késik, a kihagyott dózist a lehető leghamarabb be kell venni, a következő dózist pedig a szokásos időpontban kell alkalmazni.

Ha egy adag bevétele több mint 3 nappal maradt el, az elmulasztott dózist ki kell hagyni, és a soron következő adagot a szokásos időpontban kell bevenni.

A dózisok között legalább 4 napnak kell eltelnie.

Hányás

Ha a gyógyszer bevétele után közvetlenül hányás jelentkezik, a dózist meg kell ismételni.

Dózismódosítások

A mellékhatásokra tekintettel szükségessé válhat a dózis csökkentése, a kezelés megszakítása vagy a kezelés abbahagyása.

A tovorafenib tableta mellékhatásai esetén javasolt dóziscsökkentések a 2. táblázatban találhatók.

2. táblázat: Javasolt dóziscsökkentések mellékhatások esetén

Testfelszín	Első dóziscsökkentés	Második dóziscsökkentés
0,30-1,12 m ²	Alkalmazza a belsőleges szuszpenziót hetente egyszer_(lásd a tovorafenib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását)	Alkalmazza a belsőleges szuszpenziót hetente egyszer_(lásd a tovorafenib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását)
1,13-1,39 m ²	400 mg hetente egyszer	Alkalmazza a belsőleges szuszpenziót hetente egyszer (lásd a tovorafenib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását)
≥1,40 m ²	500 mg hetente egyszer	400 mg hetente egyszer

A tovorafenib mellékhatásai esetén javasolt dózismódosítások a 3. táblázatban találhatók.

3. táblázat: Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

A mellékhatás súlyossága^a	Dózismódosítás^b
<i>Haemorrhagia és intratumoralis haemorrhagia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerabilis 2. fokozatú • 3. fokozatú 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • Bármely 4. fokozatú első előfordulása 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrens 4. fokozatú 	A kezelés végleges leállítása.
<i>Bőrtoxicitás, beleértve a fotoszenzitivitást is</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerabilis 2. fokozatú • 3. vagy 4. fokozatú 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<i>Májjal kapcsolatos mellékhatások</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 3. fokozatú GOT (ASAT) vagy GPT (ALAT) eltérései • 3. fokozatú bilirubinszint eltérése 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. Ha az állapot ≤ 2 fokozatú szintre vagy a kiindulási értékre javul, a kezelést az alábbiak szerint lehet folytatni: <ul style="list-style-type: none"> - Ha a laboratóriumi eltérés 8 napon belül rendeződik, a kezelést azonos dózissal kell folytatni. - Ha a laboratóriumi eltérés 8 napon belül nem rendeződik, a kezelést alacsonyabb dózissal kell folytatni.
<ul style="list-style-type: none"> • Bármely 4. fokozatú első előfordulása 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrens 4. fokozatú 	A kezelés végleges leállítása.
<i>Egyéb mellékhatások</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerabilis 2. fokozatú • 3. fokozatú 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozatú 	A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni. <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett adaggal lehet folytatni. Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.

^a Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) – A mellékhatások egységes terminológiájának kritériumrendszere (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE – 1-től 5-ig terjedő skálán [grade-fokozat] határozza meg a mellékhatások súlyosságát), 5. verzió

^b Lásd a 2. táblázatot a javasolt dózismódosításokra vonatkozóan

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhén súlyos májkárosodásra utaló májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeknél dózismódosítás nem javasolt (definíció szerint: bilirubin \leq a normálérték felső határa [ULN] és az aszpartát-aminotranszferáz [GOT/ASAT] $>$ ULN, vagy a bilirubin $>$ $1\times-1,5\times$ ULN értékeinél, bármilyen GOT/ASAT mellett).

A tovorafenibet nem vizsgálták közepesen súlyos májkárosodásra utaló májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeknél (definíció szerint: bilirubin $>$ $1,5\times-3\times$ ULN és bármilyen GOT/ASAT érték) vagy súlyos májkárosodásra utaló májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeknél (bilirubin $>$ $3\times$ ULN és bármilyen GOT/ASAT érték (lásd az 5.2 pontot)). A közepesen kóros vagy súlyosan kóros májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeket tovorafenibbel történő kezelés alatt gondosan monitorozni kell.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR \geq 30 ml/perc/1,73 m², a Schwartz- vagy az MDRD-képlettel számítva) szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása.

A tovorafenibet nem vizsgálták súlyos (eGFR $<$ 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd az 5.2 pontot).

Gyermekek és serdülők

A tovorafenibbel kapcsolatos gyermekgyógyászati klinikai tapasztalat korlátozott, különösen a 6 hónapos és 2 éves kor közötti korcsoportban. A tovorafenib biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem állapították meg. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ojemda szájon át történő alkalmazásra szolgál.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni; szétrágni, félbe vágni vagy összetörni tilos.

Az Ojemda étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd az 5.2 pontot), és hetente egyszer, mindig ugyanabban az előre meghatározott időpontban kell bevenni.

Gyermek betegek az Ojemda-t csak felnőtt felügyelete mellett alkalmazhatják.

A filmtabletta és a belsőleges por szuszpenzióhoz egymással felcserélhetőek (lásd a tovorafenib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását). Azoknak a betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettát, vagy testfelszínük (BSA) kisebb mint 0,9 m², a belsőleges szuszpenziót kell adni (lásd a tovorafenib por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intratumoralis haemorrhagia

Daganaton belüli vérzés (tumorvérzés és intracranialis tumorvérzés) eseteit nagyon gyakran jelentették tovorafenibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés során fennálló intratumoralis haemorrhagia kockázatáról. A tumorvérzés kockázata fokozódhat antikoagulánsokkal és vérlemezke-gátló szerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén. A vérzés jeleinek és tüneteinek megfigyelése és a klinikailag indokolt kivizsgálás rutinszerűen javasolt. Vérzéses események előfordulása esetén a kezelést fel kell függeszteni vagy véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Egyéb vérzéses események

Vérzéses eseményeket nagyon gyakran jelentettek tovorafenibet szedő betegeknél. Vérzés kialakulása esetén a beteget a klinikai állapotának megfelelően kell kezelni (lásd 4.8 pont). A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés során fennálló haemorrhagia kockázatáról. A vérzés kockázata fokozódhat antikoagulánsokkal és vérlemezke-gátló szerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén. A vérzés jeleinek és tüneteinek megfigyelése és a klinikailag indokolt kivizsgálás rutinszerűen javasolt. Vérzéses események előfordulása esetén az adagolást fel kell függeszteni, csökkenteni kell a dózist, vagy a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Növekedésre gyakorolt hatás

A tovorafenibbel kezelt betegeknél nagyon gyakran számoltak be a növekedési ütem lassulásáról (lásd 4.8 pont). A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés növekedésre gyakorolt hatásának lehetséges kockázatáról. A növekedési és fejlődési ütemet a kezelés megkezdése előtt, a kezelés során rendszeresen, valamint a kezelés befejezése után is ellenőrizni kell.

Májjal összefüggő események

A tovorafenibbel kezelt betegeknél nagyon gyakran számoltak be a májra vonatkozó eseményekről, különösen az alanin-aminotranszferáz (ALAT/GPT), az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT) és a bilirubin szintjének emelkedéséről (lásd 4.8 pont).

A májfunkció ellenőrzését, beleértve a ASAT/GPT-, ALAT/GOT- és bilirubinszinteket, a kezelés megkezdése előtt, a kezelés megkezdését követő 1 hónap múlva, majd a tovorafenib-kezelés során rendszeresen el kell végezni.

A kezelést fel kell függeszteni, azonban javulás esetén a kezelés azonos vagy csökkentett dózisban folytatható, vagy pedig a mellékhatások súlyosságától függően a tovorafenib-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Bőrkiütés, beleértve a fényérzékenységet

Bőrkiütéseket, beleértve a fényérzékenységgel járó eseményeket is, nagyon gyakran jelentettek tovorafenibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeket figyelemmel kell kísérni az új vagy súlyosbodó bőrreakciókra nézve. A klinikai állapotnak megfelelően a bőrgyógyászati konzílium és a kiegészítő kezelés megfontolandó.

A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés során esetlegesen kialakuló bőrkiütések és fényérzékenység kockázatáról. A tovorafenib-kezelés ideje alatt ultraibolya-sugárzás elleni óvintézkedések javasoltak, például fényvédő krém (legalább SPF \geq 50) használata, napszemüveg és/vagy védőruházat viselése. A kezelést a mellékhatás súlyosságától függően fel kell függeszteni, csökkentett adagban kell folytatni, vagy abba kell hagyni véglegesen (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőbetegeket megfelelően tájékoztatni kell a hatékony

fogamzásgátlási módszerekről. A fogamzóképes nőbetegeknek hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert (például barrier módszert) kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a tovorafenib utolsó adagját követő 28 napon keresztül (lásd 4.5 és 4.6 pont). Azoknak a férfi betegeknek, akik fogamzóképes nőpartnerrel élnek nemi életet, óvszert és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tovorafenib-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevételét követő 2 hétig (lásd 4.6 pont).

1-es típusú neurofibromatózissal (NF1) társuló daganatok

Nem klinikai vizsgálatokban, olyan NF1-modellekben szerzett adatok alapján, amelyekben nem volt BRAF-eltérés, a tovorafenib elősegítheti a daganatnövekedést NF1-hez társuló daganatokban szenvedő betegeknél (lásd 5.3 pont). A tovorafenib-kezelés megkezdése előtt meg kell erősíteni a BRAF-eltérés jelenlétét.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a tovorafenibre

A tovorafenib a CYP2C8 metabolizáló enzim szubsztrátja.

Erős vagy mérsékelt CYP2C8-gátlók

A tovorafenib eliminációjának mechanikus értelmezése alapján az erős vagy mérsékelt CYP2C8-gátlók várhatóan növelik a tovorafenib expozícióját, ami fokozhatja a mellékhatások kockázatát (lásd 5.2 pont). A tovorafenib egyidejű alkalmazását erős vagy mérsékelt CYP2C8-gátlóval (pl. gemfibrozil) kerülni kell.

Erős vagy mérsékelt CYP2C8-induktorok

A tovorafenib eliminációjának mechanikus értelmezése alapján az erős vagy mérsékelt CYP2C8-induktorok várhatóan csökkentik a tovorafenib expozícióját, ami a tovorafenib hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd 5.2 pont). A tovorafenib egyidejű alkalmazását erős vagy mérsékelt CYP2C8-induktorral (pl. karbamazepin) kerülni kell.

A tovorafenib hatásai más gyógyszerekre

CYP3A-szubsztrátok

A tovorafenib a CYP3A enzim induktora. A tovorafenib egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti bizonyos CYP3A-szubsztrátok expozícióját, ami ezek hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd 5.2 pont). A tovorafenib egyidejű alkalmazását kerülni kell olyan CYP3A-szubsztrátokkal (pl. takrolimusz), amelyek esetében már kis koncentrációváltozás is súlyos terápiás következményekkel járhat. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a betegeket monitorozni kell a hatásosság csökkenésének jelei szempontjából, hacsak a CYP3A-szubsztrát alkalmazási előírása másként nem rendelkezik.

A tovorafenib és hormonális fogamzásgátlók (CYP3A-szubsztrátok) együttes alkalmazása a hormonális fogamzásgátlók hatástalanságát okozhatja (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont). A hormonális fogamzásgátlók és a tovorafenib együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a kezelés ideje alatt és a tovorafenib-kezelés abbahagyását követő 28 napig további hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a tovorafenib potenciálisan képes a CYP1A2 és a CYP2B6 enzimek indukciójára, valamint a CYP2C8 és a CYP2C9 enzimek gátlására. E megfigyelések klinikai

relevanciája jelenleg nem ismert. Amennyiben a tovorafenibet ezen enzimek által metabolizált gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, megfelelő monitorozás javasolt.

Transzporter-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a tovorafenib potenciálisan gátolhatja a BCRP, OATP1B1, OATP1B3 és a MATE1 transzportereket; e megfigyelések klinikai relevanciája jelenleg nem ismert. Amennyiben a tovorafenibet ezen transzporterek szubsztrátjaival egyidejűleg alkalmazzák, megfelelő monitorozás javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nőbetegeknél a tovorafenib-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. A fogamzóképes nőbetegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a tovorafenib-kezelés abbahagyását követő 28 napon keresztül. A tovorafenib csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert (például barrier módszert) kell alkalmazni (lásd 4.5 pont). Azoknak a férfi betegeknek, akik fogamzóképes nőpartnerrel élnek nemi életet, óvszert és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a tovorafenib-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelét követő 2 hétig.

Terhesség

Nincsenek adatok a tovorafenib terhes nőknél történő alkalmazásáról. Állatkísérletekben reprodukciós toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A tovorafenib terhes nőnek nem adható, kivéve, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális kockázatról. Ha a beteg a tovorafenib-kezelés alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges veszélyről.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tovorafenib kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Nem zárható ki a szoptatott csecsemőre gyakorolt kockázat, ezért a szoptatást a tovorafenib-kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adag bevitelét követő 2 hétig fel kell függeszteni.

Termékenység

Nincsenek adatok a tovorafenib termékenységre gyakorolt hatásáról embereknél. Állatkísérletek eredményei alapján a tovorafenib befolyásolhatja a reprodukciós korú férfiak és nők termékenységét, és ez a hatás nem feltétlenül visszafordítható (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tovorafenib kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát, valamint a tovorafenib mellékhatásprofilját figyelembe kell venni annak megítélésénél, hogy a beteg képes-e olyan tevékenységek végzésére, amelyek megfelelő ítélőképességet, motoros vagy kognitív készségeket igényelnek. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tovorafenib fáradtságot okozhat, ami befolyásolhatja e tevékenységek végzését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tovorafenib biztonságossági profilja egy klinikai vizsgálatból (FIREFLY-1, 1. és 2. kar) származó, relabált vagy refrakter, BRAF-eltérést hordozó gyermekkori alacsony grádusú gliómában (LGG) szenvedő, legalább 6 hónapos korú 137 beteg egyesített adatain alapul.

A kezelés medián időtartama 22,5 hónap volt (tartomány: 0,7–32,1 hónap). A biztonságossági

populáció jellemzői szerint a betegek medián életkora 9 év volt (tartomány: 1–24 év); 3 beteg (2%) 6 hónapos és <2 éves kor közötti, 93 beteg (68%) 2 és <12 év közötti, míg 41 beteg (30%) >12 éves volt.

Az egyes MedDRA preferált kifejezések (Preferred Term, PT) szerint csoportosított leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hajszínváltozás (77,4%), kreatin-foszfokináz-szint emelkedés a vérben (62,0%), fáradtság (60,6%), anaemia (60,6%), hányás (56,2%), hypophosphataemia (52,6%), fejfájás (52,6%), makulopapuláris bőrkiütés (50,4%), láz (46,7%), növekedés-elmaradás (43,1%), száraz bőr (40,9%), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (38,0%), laktát-dehidrogenáz-szint emelkedés a vérben (38,0%), hányinger (37,2%), székrekedés (36,5%), felső légúti fertőzés (35,8%), dermatitis acneiform (34,3%), orrvérzés (32,1%), étvágycsökkenés (29,9%) és paronychia (29,9%). A leggyakoribb súlyos mellékhatások a következők voltak: növekedés-elmaradás (6,6%), hányás (6,6%) és tumor haemorrhagia (5,1%).

A leggyakrabban jelentett, adagsökkentéshez vezető mellékhatás (>5%-os előfordulással) a makulopapuláris kiütés (5,1%) volt. A leggyakrabban jelentett, az adagolás megszakításához vezető (>5%-ban előforduló) mellékhatások a következők voltak: láz (13,9%), makulopapuláris bőrkiütés (10,2%), hányás (10,2%), fáradtság (5,8%), hányinger (5,1%), fejfájás (5,1%) és alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (5,1%).

A több mint egy betegnél a tovorafenib-kezelés végleges leállításához vezető mellékhatások a növekedés-elmaradás (2,9%) és a daganaton belüli vérzés (2,9%) voltak.

Nemkívánatos hatások táblázatos felsorolása

A tovorafenib monoterápiában kezelt betegek körében a FIREFLY-1 vizsgálatban (n=137) jelentett nemkívánatos hatásokat az alábbi 4. táblázat tartalmazza.

A nemkívánatos hatások a MedDRA szerinti szervrendszeri besorolás, valamint az alábbi gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások a súlyosság csökkenő sorrendjében szerepelnek.

4. táblázat: A tovorafenib-kezeléssel összefüggő mellékhatások előfordulása gyermekkori alacsony grádusú gliómában (LGG) szenvedő betegeknél a FIREFLY-1 vizsgálatban (n=137)

Fertőzések és parazitaferőzések	
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés, paronychia, vírusfertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anaemia ^a
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés, hypokalaemia, hypoalbuminemia, hyponatremia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	Blepharitis, szemszárazság
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Haemorrhagia ^b , intratumorális haemorrhagia ^c , hűhullámok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányás, hányinger, székrekedés, hasi fájdalom ^d , stomatitis ^e , hasmenés ^f
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkiütés ^g , hajszín változás, száraz bőr ^h , dermatitis acneiform ⁱ , pruritus, a bőr elszíneződése ^j , alopecia, fényérzékenységi reakció

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Növekedési elmaradás ^k , végtagfájdalom, myalgia, arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság, pyrexia, oedema ^l
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Csökkent foszfátszint a vérben ^m , kreatin-foszfokináz-szint emelkedés a vérben, laktát-dehidrogenáz-szint emelkedés a vérben, aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT)-szint emelkedés, testsúlycsökkenés, alanin-aminotranszferáz (ALAT/GPT)-szint emelkedés, lymphocyta-szám csökkenés, bilirubin-szint emelkedés a vérben, fehérvérsejtszám csökkenés
Gyakori	Eosinophilia
<p>^a Beleértve a hemoglobin-szint csökkenést is.</p> <p>^b Beleértve az alábbiakat is: epistaxis, contusio, ínyszerzés, haematoma, petechiák, gastrointestinalis vérzés, haematemesis, haematochezia, alsó gastrointestinalis vérzés, purpura, subduralis haemorrhagia, vaginalis vérzés.</p> <p>^c Beleértve az alábbiakat is: daganatvérzés, intracranialis daganatvérzés</p> <p>^d Beleértve a hasi fájdalmat is.</p> <p>^e Beleértve az alábbiakat is: aftás fekély, szájnyálkahártya-fekély, cheilitis, angularis cheilitis, ajakfekély</p> <p>^f Beleértve az enterocolitist is.</p> <p>^g Beleértve az alábbiakat is: maculo-papularis kiütés, ekcéma, erythemás kiütés, papularis kiütés, pustularis kiütés, dermatitis, gyógyszer okozta kiütés, bőrhámlás, dermatitis bullosa, follicularis kiütés, macularis kiütés, viszkető kiütés, erythema multiforme, vesicularis kiütés</p> <p>^h Beleértve az alábbiakat is: kicserepesedett ajkak, ajakszárazság, xeroderma</p> <p>ⁱ Beleértve az aknét is.</p> <p>^j Beleértve az alábbiakat is: bőr depigmentáció, bőr hiperpigmentáció, bőr hipopigmentáció, melanocitás nevus</p> <p>^k Beleértve a növekedési zavart is.</p> <p>^l Beleértve az alábbiakat is: arcödéma, arcdagadás, periorbitalis ödéma, szemkörnyéki duzzanat, perifériás ödéma, perifériás duzzanat, ajaködéma, vulvaödéma</p> <p>^m Beleértve a hypophosphataemiát is.</p>	

Kiválasztott mellékhatások leírása

Intratumorális haemorrhagia (ITH)

A FIREFLY-1 vizsgálatban a daganaton belüli vérzés (beleértve a tumorvérzést és az intracranialis tumorvérzést) a betegek 13,9%-ánál fordult elő; 3,6%-uk esetében 3. fokozatú vagy annál súlyosabb, míg 0,7%-uk esetében 5. fokozatú eseményt jelentettek. A tovorafenib-kezelést véglegesen leállították az ITH-események miatt a betegek 2,9%-ánál.

A daganaton belüli vérzés átlagos megjelenési ideje a tovorafenib-kezelés megkezdésétől számítva 239,2 nap volt (medián: 206 nap; tartomány: 23–671 nap), és az első ITH-esemény átlagos időtartama 30,8 nap volt (medián: 19,5 nap; tartomány: 1–88 nap).

Egyéb vérzésszerű események

A FIREFLY-1 vizsgálatban egyéb vérzésszerű eseményeket a gyermekgyógyászati betegek 40,1%-ánál figyeltek meg, melyek közül 3. fokozatú vagy annál súlyosabb események 2,2%-ban fordultak elő. A leggyakoribb vérzésszerű eseményt, az epistaxist (orrvérzés) a betegek 32,1%-ánál jelentették, többségében 1. fokozatú súlyossággal; egy betegnél fordult elő 3. fokozatú orrvérzés. Az események átlagos megjelenési ideje a kezelés megkezdésétől számítva 124,5 nap volt (medián: 77 nap; tartomány: 4–617 nap), az első vérzésszerű esemény átlagos időtartama 78,1 nap volt (medián: 9 nap; tartomány: 1–428 nap).

Növekedési retardáció

A tovorafenibbel legfeljebb 24 hónapig kezelt betegek esetében a kiindulási értékhez képest a testmagasság Z-pontszámai csökkenést mutattak a kor és nem szerinti referenciaadatokhoz viszonyítva, noha gyermekkori LGG-ben szenvedőknél a növekedés üteme a daganatmentes

gyermekektől eleve eltérhet. A FIREFLY-1 vizsgálatban a 18 éves vagy ennél fiatalabb betegek 44,5%-ánál számoltak be növekedési retardációról. A növekedési retardáció az adagolás megszakításához vezetett a betegek 5,1%-ánál, dóziscsökkentéshez pedig 2,2%-ánál. Azoknál a betegeknél, akiknél a növekedési sebesség csökkenése miatt kéziröntgen készült a csontkor meghatározására, nem volt bizonyíték sem a növekedési porc idő előtti záródására, sem a csontkor előrehaladására. A növekedési sebesség csökkenése végleges kezelés leállítását eredményezett a betegek 2,9%-ánál. Azoknál a betegeknél, akiknél a tovorafenib-kezelést megszakították, a növekedési sebesség helyreállása és a Z-pontszámok javulása volt megfigyelhető.

Májjal összefüggő események

A FIREFLY-1 vizsgálatban az ALAT/GPT-szint emelkedését a betegek 24,8%-ánál, az ASAT/GOT-szint emelkedését pedig 38%-ánál jelentették. 3. fokozatú vagy annál súlyosabb emelkedés ALAT/GPT esetében 5,8%-ban, ASAT/GOT esetében 2,9%-ban fordult elő. Ezenfelül bilirubinszint-emelkedést a betegek 14,6%-ánál figyeltek meg. Az átlagos megjelenési idő az ALAT/GPT-emelkedés esetében 215,3 nap volt (tartomány: 1–672 nap), az ASAT/GOT-emelkedésé 123,4 nap (tartomány: 12–813 nap), míg a bilirubinszint-emelkedésnél 79,6 nap (tartomány: 13–645 nap). Az ALAT/GPT-emelkedés a betegek 5,1%-ánál vezetett az adagolás megszakításához, 1,5%-ánál a dózis csökkentéséhez; az ASAT/GOT-emelkedés az adagolás megszakításához 2,9%-uk, dóziscsökkentéshez 0,7%-uk esetében vezetett; a bilirubinszint-emelkedés miatt a betegek 0,7%-a esetében került sor adagolás megszakítására, dóziscsökkentésre azonban nem volt szükség.

Kreatin-foszfokináz emelkedése a vérben

A FIREFLY-1 vizsgálatban a betegek 62%-ánál jelentettek kreatin-foszfokináz (CPK)-szint-emelkedést a vérben, és 12,4%-uknál ≥ 3 . fokozatú eseményt. Minden esemény nem súlyos kategóriájú volt. A betegek többségénél (61,2%) az emelkedés a tovorafenib-kezelés első 4 hete alatt következett be; egyes betegek több alkalommal is tapasztaltak emelkedést. A CPK-emelkedés a betegek 3,6%-ánál vezetett az adagolás megszakításához. Az események átlagos megjelenési ideje 98,5 nap volt (medián: 29 nap; tartomány: 4–701 nap), míg az első esemény átlagos időtartama 238,4 nap volt (medián: 122 nap; tartomány: 8–926 nap).

Anaemia

A FIREFLY-1 vizsgálatban a betegek 61,3%-ánál jelentettek anaemiát. A betegek 13,1%-ánál volt ≥ 3 . fokozatú az anaemia. Ezen betegek többségénél (54,8%) az anaemia a tovorafenib-kezelés megkezdését követő 60 napon belül jelentkezett. Egy beteg tapasztalt súlyos eseményt. Egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést anaemia miatt. Az anaemia a betegek 2,2%-ánál vezetett az adagolás megszakításához vagy a dózis módosításához. Az anaemia átlagos megjelenési ideje a kezelés megkezdésétől számítva 107,4 nap volt (medián: 57 nap; tartomány: 8–737 nap), míg az első esemény átlagos időtartama 207,1 nap volt (medián: 89,5 nap; tartomány: 1–826 nap).

Bőrtoxicitás, beleértve a fényérzékenységet

A FIREFLY-1 vizsgálatban bőrkiütés a betegek 83,2%-ánál fordult elő. Az események többsége enyhe volt, ≥ 3 . fokozatú eseményt 12,4% betegnél jelentettek. A bőrkiütés az adagolás megszakításához a betegek 16,1%-ánál, a dózis csökkentéséhez 8,8%-ánál vezetett; a viszkető kiütés miatt egy beteg (0,7%) szakította meg a kezelést. A kiütés átlagos megjelenési ideje a tovorafenib-kezelés megkezdésétől számítva 87,6 nap volt (medián: 14,5 nap; tartomány: 1–617 nap), az első kiütés átlagos időtartama 103 nap (medián: 43 nap; tartomány: 1–777 nap). Fényérzékenység a betegek 14,6%-ánál fordult elő, köztük egy (0,7%) 3. fokozatú eseménnyel, és egy betegnél az adagolás megszakításához vezetett.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tovorafenib túladagolásáról nem áll rendelkezésre információ. Túladagolás esetén a tovorafenib alkalmazását fel kell függeszteni, és a beteget tünetileg kell kezelni, szükség szerint megfelelő monitorozás mellett. Mivel a tovorafenib nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, a hemodialízis várhatóan nem hatékony a tovorafenib túladagolásának kezelésében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz gátlók, Raf szerin-treonin-kináz (RAF) gátlók, ATC-kód: L01EC04

Hatásmechanizmus

A tovorafenib egy, a központi idegrendszerbe (KIR) penetráló, szelektív, kis molekulájú II. típusú RAF-kináz gátló, amely gátolja a mutáns BRAF V600E, a vad típusú BRAF- és a vad típusú CRAF-kinázokat, – beleértve a RAF monomereket és dimereket, valamint a BRAF-fúziót, ezáltal gátolva a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli útvonal aktivációját (lásd 5.3 pont).

Farmakodinámiás hatások

Szív-elektrofiziológia

A tovorafenib javasolt orálisan, heti egy alkalommal adott 380 mg/m² dózisa mellett (ami legfeljebb 600 mg-ig emelhető), a QT-intervallum átlagos növekedése nem haladta meg a 20 milliszekundumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tovorafenib hatásosságát és biztonságosságát 6 hónapos és annál idősebb betegeknél értékelték egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú klinikai vizsgálatban (FIREFLY-1, 1. kar). A vizsgálatba bevonható betegek (n = 76; életkor: 6 hónap – 25 év) olyan relabált vagy refrakter gyermekkori alacsony grádusú gliómában (LGG) szenvedtek, amelyben aktiváló BRAF-eltérés igazolódott helyi laboratóriumi vizsgálat alapján. További beválasztási feltétel volt legalább egy mérhető lézió jelenléte a RANO 2010 kritériumok szerint. Minden beteg legalább egy korábbi szisztémás kezelést kapott, és dokumentált radiológiai progressziót mutatott. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a daganat további aktiváló molekuláris eltérést (pl. IDH1/2-mutációt, FGFR-mutációt) hordozott, valamint azokat is, akiknél a neurofibromatosis 1-es típusának (NF1) diagnózisa ismert vagy feltételezett volt.

A betegek heti egy alkalommal orálisan alkalmazva kapták a tovorafenibet, testfelszín-alapú adagolás szerint kb. 420 mg/m² dózisban (tartomány: 290–476 mg/m², az ajánlott dózis 0,76–1,25-szöröse), ahol a maximális dózis 600 mg volt. A kezelést a betegség progressziójáig, a klinikai előny elvesztéséig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták.

A tumorértékeléseket 12 hetente végezték.

A fő hatásossági végpont a teljes válaszarány (ORR) volt, amelyet független értékelés alapján határoztak meg a RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High Grade Glioma), az elsődleges végpont és a RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma) kritériumai szerint. További hatásossági végpontok közé tartoztak a válaszüthtartam (duration of response), a válasz kialakulásáig eltelt idő (time to response), a teljes válaszarány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS), amelyeket a RANO-LGG (2011) kritériumai alapján, független felülvizsgálat szerint értékelték.

A betegek medián életkora 8,5 év volt (tartomány: 2–21 év); 14 beteg 6 év alatti, 42 beteg 6–12 év közötti, 15 beteg 12–16 év közötti, és 6 beteg 16–25 év közötti volt. A betegek 53%-a férfi, 61%-a fehér bőrű volt, és 93%-uk Karnofsky/Lansky teljesítményszűzusa volt 80–100 közötti.

A betegek átlagosan három szisztémás kezelést kaptak korábban (tartomány: 1–9); 22%-uk 1, 26%-uk 2, 21%-uk 3 és 30%-uk több mint 3 korábbi kezelést kapott. A korábbi, leggyakoribb kezelések kemoterápiás kombinációk voltak (karboplatin és vinkrisztin). A betegek 60%-át (46 beteg) korábban MAP-kináz útvonal-gátlóval is kezelték. A leggyakoribb daganatlokaliszációk a következők voltak: optikus pálya (51%), mély középvezonabeli struktúrák (12%), agytörzs (8%), kisagy (7%), nagyagy-félteke (5%). A betegek 83%-ánál (63 beteg) BRAF-fúziót vagy átrendeződést, míg 17%-ánál (13 beteg) V600-mutációt azonosítottak.

A kezelés medián időtartama 23,7 hónap volt (tartomány: 0,7–32,1 hónap).

A vizsgálati protokoll lehetővé tette, hogy a betegek 26 kezelési ciklus vagy 24 hónap tovorafenib-kezelés után — a vizsgáló döntése alapján — gyógyszereszünetet tartsanak.

A betegek 43%-a (33/76) volt gyógyszereszüneten, míg 14% (11/76) továbbra is kezelés alatt állt.

Azok közül, akik szünetet tartottak, 3 beteg (9,1%) ismételt tovorafenib-kezelést kapott a betegség klinikai vagy radiológiai progressziója miatt.

A független értékelés alapján, a RANO-HGG kritériumok szerint a 69 értékelhető betegnél az objektív válaszarány (ORR) 71,0% volt (95%-os CI: 58,8–81,3). A betegek 23,2%-a teljes remissziót, 47,8%-a részleges remissziót, míg 21,7%-a stabil (stagnáló) betegségállapotot mutatott. A válasz medián időtartama 19,7 hónap volt (95% CI: 13,7, NE [nem becsülhető]).

A RAPNO-LGG kritériumok szerinti hatásossági eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A FIREFLY-1 vizsgálat (1. kar) független értékelésen alapuló hatékonysági eredményei

Hatékonysági paraméter	RAPNO-LGG N=76*
Összesített válaszarány (ORR)	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Legjobb összesített válasz	
Teljes válasz (CR), n (%)	0 (0)
Részleges válasz (PR), n (%)	29 (38,2%)
Kismértékű válasz (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabil betegség (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progresszív betegség (PD), n (%)	13 (17,1%)
Válasz időtartama (DoR)	
Medián (95% CI) ^b , hónap	18,0 (12,0; 22,8)
≥12 hónapos DoR arány (95% CI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
≥24 hónapos DoR arány (95% CI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Rövidítések:

RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro Oncology for Low Grade Glioma* (válaszkritériumok gyermek-neuroonkológiában – alacsony grádusú glioma esetén); CI = konfidenciaintervallum.

* A kiinduláskor legalább egy mérhető lézió a megfelelő képalkotó kritériumok alapján, a RAPNO-LGG irányelv szerint.

^a A Clopper–Pearson-féle pontos konfidenciaintervallum alapján.

^b A Kaplan–Meier-becslés alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2030. júliusáig halasztotta el a FIREFLY-2 vizsgálat eredményeinek benyújtására vonatkozó kötelezettséget az Ojemda készítmény esetében, a

gyermekkori alacsony grádusú glioma kezelésére szolgáló gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjában (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban).

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert úgynevezett „feltételes forgalomba hozatali engedély” alapján engedélyezték. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerrel kapcsolatos további adatok még várhatók. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az újonnan rendelkezésre álló információkat, és ennek megfelelően frissíti az alkalmazási előírást (SmPC-t).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tovorafenib farmakokinetikai paraméterei az átlag (CV%) formájában kerülnek megadásra, hacsak másként nincs feltüntetve. Populációs farmakokinetikai (popPK) modellezés alapján a tovorafenib állandósult plazmakoncentráció melletti maximális koncentrációja (C_{max}) 6,9 µg/ml (23%), míg a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) 508 µg·óra/ml (31%). A steady state (állandósult állapot) elérésének ideje 12 nap (33%). A tovorafenib expozíciója dózisarányosan növekszik. Klinikailag jelentős akkumuláció nem figyelhető meg.

Felszívódás

Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálat alapján a tovorafenib medián (minimum, maximum) t_{max} értéke, azaz a csúcskoncentráció elérésének ideje, 3 óra (1,5–4 óra) volt, egyszeri dózis tabletta vagy orális szuszpenzió formájában történő alkalmazást követően.

Táplálék hatása

Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálat alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib C_{max} és AUC értékei között, amikor a tablettát magas zsírtartalmú étkezéssel (megközelítőleg 859 kcal, 54% zsír) együtt adták be, az éhomi állapotban történő alkalmazáshoz képest, a t_{max} azonban 6,5 órára tolódott.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján a tovorafenib látszólagos megoszlási térfogata 60 l/m² (23%). A tovorafenib *in vitro* 97,5%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. A tovorafenib nagy affinitással kötődik az albuminhoz (≈95%), és mérsékelt mértékben az α₁-sav-glikoproteinhez (AAG) (≈42%).

Biotranszformáció

A tovorafenib *in vitro* elsősorban aldehyd-oxidáz és CYP2C8 által metabolizálódik. A CYP3A, CYP2C9 és CYP2C19 enzimek kisebb mértékben vesznek részt a tovorafenib metabolizmusában.

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok

In vitro vizsgálatok

CYP450 enzimek: A tovorafenib gátolja a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A enzimeket, ugyanakkor nem gátolja potenciálisan a CYP1A2, CYP2B6 és CYP2D6 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban.

A tovorafenib potenciálisan indukálja a CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 és CYP2C19 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban.

Transzporter rendszerek: A tovorafenib nem szubsztrátja a BCRP (*breast cancer resistance protein*), P-glikoprotein (P-gp), OATP1B1 és OATP1B3 transzportereknek. A tovorafenibet nem mutatták ki szubsztrátként az OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K és OCT2 transzporterek esetében. A tovorafenib

klínikailag releváns koncentrációkban potenciálisan gátolja a BCRP-t, OATP1B1-et, OATP1B3-at és a MATE1-et.

Elimináció

Populációs farmakokinetikai (PK) modellezés alapján a tovorafenib terminális felezési ideje megközelítőleg 56 óra (33%), és a látszólagos clearance értéke 0,7 l/óra/m² (31%). Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatban, egyszeri, radioaktívan jelölt orális dózis beadását követően a radioaktív dózis 66,1%-a széklettel (ebből 8,6% változatlan formában), míg 28,7%-a vizelettel (0,2% változatlan formában) ürült.

Speciális populációk

Gyermekek és serdülők

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib farmakokinetikájában életkor szerint (1–94 éves kor között). A C_{max} és AUC értékek a 11 hónapos és 17 éves kor közötti pediátriai betegeknél azonos tartományba estek, mint a felnőtteknél, akik testfelszínre számítva azonos dózist kaptak.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib farmakokinetikájában enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (eGFR ≥ 30 ml/perc/1,73 m², a Schwartz-egyenlet vagy az MDRD-egyenlet alapján számítva). A tovorafenibet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A klinikai vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatokon alapuló populációs farmakokinetikai modellezés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib farmakokinetikájában enyhén kóros májfunkcióra utaló teszteredményekkel rendelkező betegek esetében [ennek definíciója: bilirubin ≤ a normálérték felső határa (ULN) és aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT) > ULN, vagy bilirubin > 1–1,5× ULN és bármely ASAT/GOT-érték]. A tovorafenibet nem vizsgálták közepesen súlyos májfunkcióra utaló teszteredményekkel (ennek definíciója: bilirubin > 1,5–3× ULN és bármely ASAT/GOT-érték) vagy súlyosan kóros májfunkciós teszteredményekkel rendelkező (ennek definíciója: összbilirubin > 3× ULN és bármely ASAT/GOT-érték) betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Rassz

A tovorafenib farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a rassz (fehér, fekete, ázsiai) alapján.

Nem

A tovorafenib farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a biológiai nem alapján.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A tovorafenib-expozíció összefüggésbe hozható a testmagasság-életkor szerinti Z-értékek csökkenésével gyermekgyógyászati betegek esetében. A magasságnövekedés elmaradásának kockázata a tovorafenib-kezelés során tartósan fennáll. A nagyobb mértékű tovorafenib-expozíció fokozott kockázattal jár az olyan mellékhatások előfordulására nézve, mint a bőrkiütés és a májenzim-emelkedés (ASAT/GOT és ALAT/GPT) (lásd 4.8 pont). A RAPNO LGG-n alapuló teljes válaszadási arány expozió-válasz összefüggése nem bizonyult klinikailag jelentősnek a 290–476 mg/m² (az ajánlott dózis 0,76–1,25-szöröse) dózistartományban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

In vitro vizsgálatokban a tovorafenib klinikailag releváns koncentrációk mellett fokozta az extracelluláris szignalizáció által szabályozott kináz (ERK) foszforilációját, neurofibromatózis 1-es típusú funkcióvesztéssel (NF1-LOF) rendelkező sejtekben, ami a MAP-kináz jelátviteli útvonal gátlása helyett annak aktivációjára utal. Egy NF1-re genetikailag módosított, BRAF-alteráció nélküli plexiform neurofibromát hordozó egérmódelben a tovorafenib nem mutatott daganatellenes aktivitást (lásd 4.4. pont). Bár statisztikailag nem volt szignifikáns, a daganattérfogot növekedését 12 egerből 2 esetében (megközelítőleg 17%) figyelték meg.

A hERG-transzfektált HEK293 sejtekben a hERG-csatorna gátlása volt megfigyelhető, ami a QT-idő megnyúlásának potenciális kockázatára utal. A félmaximális gátló koncentráció (IC₅₀) 8,9 µM volt, amely 32-szeresen meghaladja a felnőttekben mért klinikai, nem kötött plazmakoncentrációt.

A klinikai vizsgálatokban nem megfigyelt, de állatkísérletekben a klinikai expozícióval összevethető szinteken és a klinikai alkalmazás szempontjából potenciálisan releváns mértékben előforduló mellékhatások az alábbiak voltak:

A tovorafenib nem bizonyult karcinogénnek egy 26 hetes (6 hónapos) transzgénikus egereken végzett vizsgálatban, ahol az expozíció körülbelül 0,6-szorosa volt az ajánlott humán dózis melletti emberi AUC-értéknek. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján a tovorafenibet nem tekintik genotoxikusnak klinikailag releváns expozíciós tartományban. Egy előzetes embrió - magzati fejlődési vizsgálatban (patkányban) teljes alomvesztéseget figyeltek meg valamennyi nőténynél még a humán ajánlott dózisonál alacsonyabb expozíciós szinteken is. Ennek következtében nem álltak rendelkezésre magzatok további vizsgálatra, ami magyarázza a további fejlődési vizsgálatok (kulcsfontosságú embrió - magzati fejlődési vizsgálat, valamint a prenatális és posztnatális fejlődési vizsgálat) hiányát. Egy fertilitási és korai embriogenezis vizsgálatban nőtény patkányoknál a tovorafenib csökkentette a vemhességek, a sárgatestek és az élő embriók számát, valamint növelte a beágyazódás utáni veszteségek arányát, már olyan dózisok mellett is, amelyek megközelítőleg 0,8-szeres humán expozíciónak feleltek meg az AUC alapján számított dózisban.

A legfeljebb 3 hónapig tartó ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban (patkányoknál) a tovorafenibbel összefüggő megfigyelések nőtény állatokban a következők voltak: reverzibilis hüvelyhám-megvastagodás, a corpora haemorrhagica méretének és/vagy számának növekedése, vérzés, valamint a petefészkekben irreverzibilis cisztás tüszők megjelenése, sárgatestszám-csökkenés és intersticiális sejt-hiperplasia, körülbelül 0,4-szeres humán expozíciónál (az AUC alapján számított dózisban). Hím patkányoknál a tovorafenib csökkentette az epididymis és a here tömegét, ami reverzibilis tubuláris degenerációval /atrófiával és csökkent epididymalis spermiumszámmal járt, körülbelül 0,3-szeres humán expozíciónál (az AUC alapján számított dózisban).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta összetétele

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Kopovidon
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

Hipromellóz
Makrogol
Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Ojemda PVC és alumíniumfólia hátlappal laminált PCTFE buboréksomagolásban kerül forgalomba, amely 4, 5 vagy 6 filmtablettát tartalmaz. Egy doboz 16, 20 vagy 24 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2025/001

EU/1/26/2025/002

EU/1/26/2025/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ojemda 25 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy üveg Ojemda 300 mg tovorafenibet tartalmaz. Elkészítés után egy üveg 12 ml, 25 mg/ml koncentrációjú tovorafenib belsőleges szuszpenziót tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz.
Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ojemda monoterápiában olyan 6 hónaposnál idősebb betegek kezelésére javallt, akiknél BRAF-fúzió vagy átrendeződés, illetve BRAF V600-mutációval társuló, alacsony grádusú gyermekkori glioma (LGG – Low-Grade glioma) áll fenn, és akiknél a betegség egy vagy több korábbi szisztémás kezelés után progrediált (a biomarkereken alapuló betegkiválasztásra vonatkozóan lásd a 4.2 pontot).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A tovorafenibbel történő kezelést olyan szakképzett orvosnak kell megkezdenie és felügyelnie, aki jártas a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

Betegkiválasztás

A tovorafenib alkalmazása előtt a BRAF fúzió vagy átrendeződés, illetve a BRAF V600-mutáció jelenlétét igazolni kell, CE-jelöléssel ellátott, erre a célra szánt *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechikai eszközzel. Amennyiben CE-jelölésű IVD nem áll rendelkezésre, a BRAF fúzió vagy átrendeződés, illetve a BRAF V600-mutáció igazolását egyéb validált vizsgálattal kell elvégezni.

Adagolás

A testfelszín (BSA – body surface area) alapján számított ajánlott tovorafenib-dózis heti egyszer 380 mg/m². A maximálisan ajánlott dózis heti egyszer 600 mg (lásd 1. táblázat).

Az Ojemda belsőleges szuszpenzió (lásd 1. táblázat), vagy azonnali hatóanyag-leadású tabletta (lásd a tovorafenib 100 mg filmtabletta alkalmazási előírását) formájában adható.

Azoknál a betegeknél nincs megállapítva ajánlott dózis, akiknek a testfelszíne 0,3 m²-nél kisebb.

1. táblázat: Javasolt dózis, testfelszínre vonatkoztatva

Testfelszín	Dózis térfogat*	Javasolt dózis (hetente egyszer)
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

*A maximális dózis üvegenként 300 mg (12 ml).

A kezelés időtartama

A tovorafenibbel végzett kezelést hetente egyszer kell folytatni mindaddig, amíg a betegség nem progrediál, vagy amíg a klinikai előny elvesztése vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Kihagyott vagy késedelmes dózisok

Ha egy dózis bevétele legfeljebb 3 napot késik, a kihagyott dózist a lehető leghamarabb be kell venni, a következő dózist pedig a szokásos időpontban kell alkalmazni.

Ha egy adag bevétele több mint 3 nappal maradt el, az elmulasztott dózist ki kell hagyni, és a soron következő adagot a szokásos időpontban kell bevenni.

A dózisok között legalább 4 napnak kell eltelnie.

Hányás

Ha a gyógyszer bevétele után közvetlenül hányás jelentkezik, a dózist meg kell ismételni.

Dózismódosítások

A mellékhatásokra tekintettel szükségessé válhat a dózis csökkentése, a kezelés megszakítása vagy a kezelés abbahagyása.

A tovorafenib belsőleges szuszpenzió mellékhatásai esetén javasolt dóziscsökkentések a 2. táblázatban találhatóak.

2. táblázat: Javasolt dóziscsökkentések mellékhatások esetén

Testfelszín	Első dóziscsökkentés		Második dóziscsökkentés	
	Térfogat	Dózis	Térfogat	Dózis
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

A tovorafenib mellékhatásai esetén javasolt dózismódosítások a 3. táblázatban találhatók.

3. táblázat: Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

A mellékhatás súlyossága ^a	Dózismódosítás ^b
<i>Haemorrhagia és intratumoralis haemorrhagia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerabilis 2. fokozatú • 3. fokozatú 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • Bármely 4. fokozatú első előfordulása 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrens 4. fokozatú 	<p>A kezelés végleges leállítása.</p>
<i>Bőrtoxicitás, beleértve a fotoszenzitivitást is</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerabilis 2. fokozatú • 3. vagy 4. fokozatú 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<i>Májjal kapcsolatos mellékhatások</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 3. fokozatú GOT (ASAT) vagy GPT(ALAT) eltérései • 3. fokozatú bilirubinszint eltérése 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <p>Ha a súlyosság ≤ 2 fokozatra javul, vagy a kiindulási állapot visszaáll, akkor a következőképpen járjon el:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha a laboratóriumi eltérés 8 napon belül rendeződik, a kezelést azonos dózissal kell folytatni. - Ha a laboratóriumi eltérés 8 napon belül nem rendeződik, a kezelést alacsonyabb dózissal kell folytatni.
<ul style="list-style-type: none"> • Bármely 4. fokozatú első előfordulása 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. - Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrens 4. fokozatú 	<p>A kezelés végleges leállítása.</p>
<i>Egyéb mellékhatások</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerabilis 2. fokozatú • 3. fokozatú 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett dózissal lehet folytatni. <p>Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés végleges leállítását.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozatú 	<p>A gyógyszer adagolását fel kell függeszteni.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ha az állapot 0–1 fokozatú szintre javul, a kezelést csökkentett adaggal lehet folytatni. <p>Ha nem javul, mérlegelni kell a kezelés leállítását.</p>

^a Nemzeti Rákkutató Intézet (National Cancer Institute) – A mellékhatások egységes terminológiájának kritériumrendszere (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE – 1-től 5-ig terjedő skálán [grade-fokozat] határozza meg a mellékhatások súlyosságát), 5. verzió

^b Lásd a 2. táblázatot a javasolt dózismódosításokra vonatkozóan

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhén súlyos májkárosodásra utaló májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeknél dózismódosítás nem javasolt (definíció szerint: bilirubin \leq a normálérték felső határa [ULN] és az aszpartát-aminotranszferáz [GOT/ASAT] $>$ ULN, vagy a bilirubin $>$ $1\times-1,5\times$ ULN értékeinél, bármilyen GOT/ASAT mellett).

A tovorafenibet nem vizsgálták közepesen súlyos májkárosodásra utaló májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeknél (definíció szerint: bilirubin $>$ $1,5\times-3\times$ ULN és bármilyen GOT/ASAT érték) vagy súlyos májkárosodásra utaló májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeknél (bilirubin $>$ $3\times$ ULN és bármilyen GOT/ASAT érték) (lásd az 5.2 pontot). A közepesen kóros vagy súlyosan kóros májfunkciós teszteredményekkel rendelkező betegeket tovorafenibbel történő kezelés alatt gondosan monitorozni kell.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (eGFR \geq 30 ml/perc/1,73 m², a Schwartz- vagy az MDRD-képlettel számítva) szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása.

A tovorafenibet nem vizsgálták súlyos (eGFR $<$ 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd az 5.2 pontot).

Gyermekek és serdülők

A tovorafenibbel kapcsolatos gyermekgyógyászati klinikai tapasztalat korlátozott, különösen a 6 hónapos és 2 éves kor közötti korcsoportban. A tovorafenib biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem állapították meg. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ojemda szájon át történő alkalmazásra szolgál.

Ha a beteg nem tud nyelni, és nazogasztrikus szonda van nála behelyezve, a belsőleges szuszpenzió a szondán keresztül is beadható. (lásd 6.6 pont)

Az Ojemda étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető (lásd az 5.2 pontot), és hetente egyszer, mindig ugyanabban az előre meghatározott időpontban kell bevenni.

Gyermek betegek az Ojemda-t csak felnőtt felügyelete mellett alkalmazhatják.

Az Ojemda belsőleges szuszpenzióhoz való port alkalmazás előtt szuszpendálni kell (lásd 6.6 pont). A szuszpenzió első alkalmazása előtt a gondozókat (és szükség esetén a betegeket) tájékoztatni kell az Ojemda megfelelő elkészítéséről, adagolásáról és beadásáról.

A belsőleges szuszpenzióhoz való por elkészítésére és adagolására vonatkozó részletes utasításokat a 6.6 pont, valamint a betegtájékoztató végén található ismertetés tartalmazza.

A belsőleges por szuszpenzióhoz és a filmtabletta egymással felcserélhetőek (lásd a tovorafenib 100 mg filmtabletta alkalmazási előírását). Azoknak a betegeknél, akik nem képesek lenyelni a tablettát, vagy testfelszínük (BSA) kisebb, mint 0,9 m², a belsőleges szuszpenziót kell adni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Intratumorális haemorrhagia

Daganaton belüli vérzés (tumorvérzés és intracranialis tumorvérzés) eseteit nagyon gyakran jelentették tovorafenibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés során fennálló intratumorális haemorrhagia kockázatáról. A tumorvérzés kockázata fokozódhat antikoagulánsokkal és vérlemezke-gátló szerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén. A vérzés jeleinek és tüneteinek megfigyelése és a klinikailag indokolt kivizsgálás rutinszerűen javasolt. Vérzéses események előfordulása esetén a kezelést fel kell függeszteni vagy véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Egyéb vérzéses események

Vérzéses eseményeket nagyon gyakran jelentettek tovorafenibet szedő betegeknél. Vérzés kialakulása esetén a beteget a klinikai állapotának megfelelően kell kezelni (lásd 4.8 pont). A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés során fennálló haemorrhagia kockázatáról. A vérzés kockázata fokozódhat antikoagulánsokkal és vérlemezke-gátló szerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén. A vérzés jeleinek és tüneteinek megfigyelése és a klinikailag indokolt kivizsgálás rutinszerűen javasolt. Vérzéses események előfordulása esetén az adagolást fel kell függeszteni, csökkenteni kell a dózist, vagy a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Növekedésre gyakorolt hatás

A tovorafenibbel kezelt betegeknél nagyon gyakran számoltak be a növekedési ütem lassulásáról (lásd 4.8 pont). A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés növekedésre gyakorolt hatásának lehetséges kockázatáról. A növekedési és fejlődési ütemet a kezelés megkezdése előtt, a kezelés során rendszeresen, valamint a kezelés befejezése után is ellenőrizni kell.

Májjal összefüggő események

A tovorafenibbel kezelt betegeknél nagyon gyakran számoltak be a májra vonatkozó eseményekről, különösen az alanin-aminotranszferáz (ALAT/GPT), az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT) és a bilirubin szintjének emelkedéséről (lásd 4.8 pont).

A májfunkció ellenőrzését, beleértve az ASAT/GPT-, ALAT/GOT- és bilirubinszinteket, a kezelés megkezdése előtt, a kezelés megkezdését követő 1 hónap múlva, majd a tovorafenib-kezelés során rendszeresen el kell végezni.

A kezelést fel kell függeszteni, azonban javulás esetén a kezelés azonos vagy csökkentett dózisban folytatható, vagy pedig a mellékhatás súlyosságától függően a tovorafenib-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Bőrtoxicitás, beleértve a fényérzékenységet

Bőrkiütéseket, beleértve a fényérzékenységgel járó eseményeket is, nagyon gyakran jelentettek tovorafenibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeket figyelemmel kell kísérni az új vagy súlyosbodó bőrreakciókra nézve. A klinikai állapotnak megfelelően a bőrgyógyászati konzílium és a kiegészítő kezelés megfontolandó.

A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell a tovorafenib-kezelés során esetlegesen kialakuló bőrkiütések és fényérzékenység kockázatáról. A tovorafenib-kezelés ideje alatt ultraibolya-sugárzás elleni óvintézkedések javasoltak, például fényvédő krém (legalább SPF \geq 50) használata, napszemüveg és/vagy védőruházat viselése. A kezelést a mellékhatás súlyosságától függően fel kell függeszteni, csökkentett adagban kell folytatni, vagy abba kell hagyni véglegesen (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőbeteget megfelelően tájékoztatni kell a hatékony

fogamzásgátlási módszerekről. A fogamzóképes nőbetegeknek hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert (például barrier módszert) kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a tovorafenib utolsó adagját követő 28 napon keresztül (lásd 4.5 és 4.6 pont). Azoknak a férfi betegeknek, akik fogamzóképes nőpartnerrel élnek nemi életet, óvszert és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tovorafenib-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevételét követő 2 hétig (lásd 4.6 pont).

1-es típusú neurofibromatózissal (NF1) társuló daganatok

Nem klinikai vizsgálatokban, olyan NF1-modellekben szerzett adatok alapján, amelyekben nem volt BRAF-eltérés, a tovorafenib elősegítheti a daganatnövekedést NF1-hez társuló daganatokban szenvedő betegeknél (lásd 5.3 pont). A tovorafenib-kezelés megkezdése előtt meg kell erősíteni a BRAF-eltérés jelenlétét.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a tovorafenibre

A tovorafenib a CYP2C8 metabolizáló enzim szubsztrátja.

Erős vagy mérsékelt CYP2C8-gátlók

A tovorafenib eliminációjának mechanikus értelmezése alapján az erős vagy mérsékelt CYP2C8-gátlók várhatóan növelik a tovorafenib expozícióját, ami fokozhatja a mellékhatások kockázatát (lásd 5.2 pont). A tovorafenib egyidejű alkalmazását erős vagy mérsékelt CYP2C8-gátlóval (pl. gemfibrozil) kerülni kell.

Erős vagy mérsékelt CYP2C8-induktorok

A tovorafenib eliminációjának mechanikus értelmezése alapján az erős vagy mérsékelt CYP2C8-induktorok várhatóan csökkentik a tovorafenib expozícióját, ami a tovorafenib hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd 5.2 pont). A tovorafenib egyidejű alkalmazását erős vagy mérsékelt CYP2C8-induktorral (pl. karbamazepin) kerülni kell.

A tovorafenib hatásai más gyógyszerekre

CYP3A-szubsztrátok

A tovorafenib a CYP3A enzim induktora. A tovorafenib egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti bizonyos CYP3A-szubsztrátok expozícióját, ami ezek hatásosságának csökkenéséhez vezethet (lásd 5.2 pont). A tovorafenib egyidejű alkalmazását kerülni kell olyan CYP3A-szubsztrátokkal (pl. takrolimusz), amelyek esetében már kis koncentrációváltozás is súlyos terápiás következményekkel járhat. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a betegeket monitorozni kell a hatásosság csökkenésének jelei szempontjából, hacsak a CYP3A-szubsztrát alkalmazási előírása másként nem rendelkezik.

A tovorafenib és hormonális fogamzásgátlók (CYP3A-szubsztrátok) együttes alkalmazása a hormonális fogamzásgátlók hatástalanságát okozhatja (lásd 4.4, 4.6 és 5.2 pont). A hormonális fogamzásgátlók és a tovorafenib együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a kezelés ideje alatt és a tovorafenib-kezelés abbahagyását követő 28 napig további hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a tovorafenib potenciálisan képes a CYP1A2 és a CYP2B6 enzimek indukciójára, valamint a CYP2C8 és a CYP2C9 enzimek gátlására. E megfigyelések klinikai

relevanciája jelenleg nem ismert. Amennyiben a tovorafenibet ezen enzimek által metabolizált gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazzák, megfelelő monitorozás javasolt.

Transzporter-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a tovorafenib potenciálisan gátolhatja a BCRP, OATP1B1, OATP1B3 és a MATE1 transzportereket; e megfigyelések klinikai relevanciája jelenleg nem ismert. Amennyiben a tovorafenibet ezen transzporterek szubsztrátjaival egyidejűleg alkalmazzák, megfelelő monitorozás javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nőbetegeknél a tovorafenib-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni. A fogamzóképes nőbetegeknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a tovorafenib-kezelés abbahagyását követő 28 napon keresztül. A tovorafenib csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért hatékony, nem hormonális fogamzásgátló módszert (például barrier módszert) kell alkalmazni (lásd 4.5 pont). Azoknak a férfi betegeknek, akik fogamzóképes nőpartnerrel élnek nemi életet, óvszert és hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a tovorafenib-kezelés ideje alatt és az utolsó adag bevitelét követő 2 hétig.

Terhesség

Nincsenek adatok a tovorafenib terhes nőknél történő alkalmazásáról. Állatkísérletekben reprodukciós toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3 pont). A tovorafenib terhes nőnek nem adható, kivéve, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot fenyegető potenciális kockázatról. Ha a beteg a tovorafenib-kezelés alatt esik teherbe, tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt lehetséges veszélyről.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tovorafenib kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Nem zárható ki a szoptatott csecsemőre gyakorolt kockázat, ezért a szoptatást a tovorafenib-kezelés ideje alatt, valamint az utolsó adag bevitelét követő 2 hétig fel kell függeszteni.

Termékenység

Nincsenek adatok a tovorafenib termékenységre gyakorolt hatásáról embereknél. Állatkísérletek eredményei alapján a tovorafenib befolyásolhatja a reprodukciós korú férfiak és nők termékenységét, és ez a hatás nem feltétlenül visszafordítható (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A tovorafenib kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát, valamint a tovorafenib mellékhatásprofilját figyelembe kell venni annak megítélésénél, hogy a beteg képes-e olyan tevékenységek végzésére, amelyek megfelelő ítélőképességet, motoros vagy kognitív készségeket igényelnek. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a tovorafenib fáradtságot okozhat, ami befolyásolhatja e tevékenységek végzését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A tovorafenib biztonságossági profilja egy klinikai vizsgálatból (FIREFLY-1, 1. és 2. kar) származó, relabált vagy refrakter, BRAF-eltérést hordozó gyermekkori alacsony grádusú gliómában (LGG) szenvedő, legalább 6 hónapos korú 137 beteg egyesített adatain alapul.

A kezelés medián időtartama 22,5 hónap volt (tartomány: 0,7–32,1 hónap). A biztonságossági

populáció jellemzői szerint a betegek medián életkora 9 év volt (tartomány: 1–24 év); 3 beteg (2%) 6 hónapos és <2 éves kor közötti, 93 beteg (68%) 2 és <12 év közötti, míg 41 beteg (30%) >12 éves volt.

Az egyes MedDRA preferált kifejezések (Preferred Term, PT) szerint csoportosított leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hajszínváltozás (77,4%), kreatin-foszfokináz-szint emelkedés a vérben (62,0%), fáradtság (60,6%), anaemia (60,6%), hányás (56,2%), hypophosphataemia (52,6%) fejfájás (52,6%), makulopapuláris bőrkiütés (50,4%), láz (46,7%), növekedés-elmaradás (43,1%), száraz bőr (40,9%), aszpartát-aminotranszferáz-szint emelkedés (38,0%), laktát-dehidrogenáz-szint emelkedés a vérben (38,0%), hányinger (37,2%), székrekedés (36,5%), felső légúti fertőzés (35,8%), dermatitis acneiform (34,3%), orrvérzés (32,1%), étvágycsökkenés (29,9%) és paronychia (29,9%). A leggyakoribb súlyos mellékhatások a következők voltak: növekedés-elmaradás (6,6%), hányás (6,6%) és tumor haemorrhagia (5,1%).

A leggyakrabban jelentett, adagsökkentéshez vezető mellékhatás (>5%-os előforduással) a makulopapuláris kiütés (5,1%) volt. A leggyakrabban jelentett, az adagolás megszakításához vezető (>5%-ban előforduló) mellékhatások a következők voltak: láz (13,9%), makulopapuláris bőrkiütés (10,2%), hányás (10,2%), fáradtság (5,8%), hányinger (5,1%), fejfájás (5,1%) és alanin-aminotranszferáz-szint emelkedés (5,1%).

A több mint egy betegnél a tovorafenib-kezelés végleges leállításához vezető mellékhatások a növekedés-elmaradás (2,9%) és a daganaton belüli vérzés (2,9%) voltak.

Nemkívánatos hatások táblázatos felsorolása

A tovorafenib monoterápiában kezelt betegek körében a FIREFLY-1 vizsgálatban (n=137) jelentett nemkívánatos hatásokat az alábbi 4. táblázat tartalmazza.

A nemkívánatos hatások a MedDRA szerinti szervrendszeri besorolás, valamint az alábbi gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások a súlyosság csökkenő sorrendjében szerepelnek.

4. táblázat: A tovorafenib-kezeléssel összefüggő mellékhatások előfordulása gyermekkori alacsony grádusú gliómában (LGG) szenvedő betegeknél a FIREFLY-1 vizsgálatban (n=137)

Fertőzések és parazitaferőzések	
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés, paronychia, vírusfertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anaemia ^a
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés, hypokalaemia, hypoalbuminemia, hyponatremia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	Blepharitis, szemszárazság
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Haemorrhagia ^b , intratumorális haemorrhagia ^c , hóhullámok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hányás, hányinger, székrekedés, hasi fájdalom ^d , stomatitis ^e , hasmenés ^f
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkiütés ^g , hajszín változás, száraz bőr ^h , dermatitis acneiform ⁱ , pruritus, a bőr elszíneződése ^j , alopecia, fényérzékenységi reakció

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Növekedési elmaradás ^k , végtagfájdalom, myalgia, arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság, pyrexia, oedema ^l
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Csökkent foszfátszint a vérben ^m , kreatin-foszfokináz-szint emelkedés a vérben, laktát-dehidrogenáz-szint emelkedés a vérben, aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT)-szint emelkedés, testsúlycsökkenés, alanin-aminotranszferáz (ALAT/GPT)-szint emelkedés, lymphocytaszám csökkenés, bilirubin-szint emelkedés a vérben, fehérvérsejtszám csökkenés
Gyakori	Eosinophilia
<p>^a Beleértve a hemoglobin-szint csökkenést is.</p> <p>^b Beleértve az alábbiakat is: epistaxis, contusio, ínyvérzés, haematoma, petechiák, gastrointestinalis vérzés, haematemesis, haematochezia, alsó gastrointestinalis vérzés, purpura, subduralis haemorrhagia, vaginalis vérzés.</p> <p>^c Beleértve az alábbiakat is: daganatvérzés, intracranialis daganatvérzés</p> <p>^d Beleértve a hasi fájdalmat is.</p> <p>^e Beleértve az alábbiakat is: aftás fekély, szájnyálkahártya-fekély, cheilitis, angularis cheilitis, ajakfekély</p> <p>^f Beleértve az enterocolitist is.</p> <p>^g Beleértve az alábbiakat is: maculo-papularis kiütés, ekcéma, erythemás kiütés, papularis kiütés, pustularis kiütés, dermatitis, gyógyszer okozta kiütés, bőrhámlás, dermatitis bullosa, follicularis kiütés, macularis kiütés, viszkető kiütés, erythema multiforme, vesicularis kiütés</p> <p>^h Beleértve az alábbiakat is: kicserepesedett ajkak, ajakszárazság, xeroderma</p> <p>ⁱ Beleértve az aknét is.</p> <p>^j Beleértve az alábbiakat is: bőr depigmentáció, bőr hiperpigmentáció, bőr hipopigmentáció, melanocitás nevus</p> <p>^k Beleértve a növekedési zavart is.</p> <p>^l Beleértve az alábbiakat is: arcödéma, arcdagadás, periorbitalis ödéma, szemkörnyéki duzzanat, perifériás ödéma, perifériás duzzanat, ajaködéma, vulvaödéma</p> <p>^m Beleértve a hypophosphataemiát is.</p>	

Kiválasztott mellékhatások leírása

Intratumorális haemorrhagia (ITH)

A FIREFLY-1 vizsgálatban a daganaton belüli vérzés (beleértve a tumorvérzést és az intracranialis tumorvérzést) a betegek 13,9%-ánál fordult elő; 3,6%-uk esetében 3. fokozatú vagy annál súlyosabb, míg 0,7%-uk esetében 5. fokozatú eseményt jelentettek. A tovorafenib-kezelést véglegesen leállították az ITH-események miatt a betegek 2,9%-ánál.

A daganaton belüli vérzés átlagos megjelenési ideje a tovorafenib-kezelés megkezdésétől számítva 239,2 nap volt (medián: 206 nap; tartomány: 23–671 nap), és az első ITH-esemény átlagos időtartama 30,8 nap volt (medián: 19,5 nap; tartomány: 1–88 nap).

Egyéb vérzésszerű események

A FIREFLY-1 vizsgálatban egyéb vérzésszerű eseményeket a gyermekgyógyászati betegek 40,1%-ánál figyeltek meg, melyek közül 3. fokozatú vagy annál súlyosabb események 2,2%-ban fordultak elő. A leggyakoribb vérzésszerű eseményt, az epistaxist (orrvérzés) a betegek 32,1%-ánál jelentették, többségében 1. fokozatú súlyossággal; egy betegnél fordult elő 3. fokozatú orrvérzés. Az események átlagos megjelenési ideje a kezelés megkezdésétől számítva 124,5 nap volt (medián: 77 nap; tartomány: 4–617 nap), az első vérzésszerű esemény átlagos időtartama 78,1 nap volt (medián: 9 nap; tartomány: 1–428 nap).

Növekedési retardáció

A tovorafenibbel legfeljebb 24 hónapig kezelt betegek esetében a kiindulási értékhez képest a testmagasság Z-pontszámai csökkenést mutattak a kor és nem szerinti referenciaadatokhoz viszonyítva, noha gyermekkori LGG-ben szenvedőknél a növekedés üteme a daganatmentes

gyermekektől eleve eltérhet. A FIREFLY-1 vizsgálatban a 18 éves vagy ennél fiatalabb betegek 44,5%-ánál számoltak be növekedési retardációról. A növekedési retardáció az adagolás megszakításához vezetett a betegek 5,1%-ánál, dóziscsökkentéshez pedig 2,2%-ánál. Azoknál a betegeknél, akiknél a növekedési sebesség csökkenése miatt kéziröntgen készült a csontkor meghatározására, nem volt bizonyíték sem a növekedési porc idő előtti záródására, sem a csontkor előrehaladására. A növekedési sebesség csökkenése végleges kezelés leállítását eredményezett a betegek 2,9%-ánál. Azoknál a betegeknél, akiknél a tovorafenib-kezelést megszakították, a növekedési sebesség helyreállása és a Z-pontszámok javulása volt megfigyelhető.

Májjal összefüggő események

A FIREFLY-1 vizsgálatban az ALAT/GPT-szint emelkedését a betegek 24,8%-ánál, az ASAT/GOT-szint emelkedését pedig 38%-ánál jelentették. 3. fokozatú vagy annál súlyosabb emelkedés ALAT/GPT esetében 5,8%-ban, ASAT/GOT esetében 2,9%-ban fordult elő. Ezenfelül bilirubinszint-emelkedést a betegek 14,6%-ánál figyeltek meg. Az átlagos megjelenési idő az ALAT/GPT-emelkedés esetében 215,3 nap volt (tartomány: 1–672 nap), az ASAT/GOT-emelkedésé 123,4 nap (tartomány: 12–813 nap), míg a bilirubinszint-emelkedésnél 79,6 nap (tartomány: 13–645 nap). Az ALAT/GPT-emelkedés a betegek 5,1%-ánál vezetett az adagolás megszakításához, 1,5%-ánál a dózis csökkentéséhez; az ASAT/GOT-emelkedés az adagolás megszakításához 2,9%-uk, dóziscsökkentéshez 0,7%-uk esetében vezetett; a bilirubinszint-emelkedés miatt a betegek 0,7%-a esetében került sor adagolás megszakítására, dóziscsökkentésre azonban nem volt szükség.

Kreatin-foszfokináz emelkedése a vérben

A FIREFLY-1 vizsgálatban a betegek 62%-ánál jelentettek kreatin-foszfokináz (CPK)-szint-emelkedést a vérben, és 12,4%-uknál ≥ 3 . fokozatú eseményt. Minden esemény nem súlyos kategóriájú volt. A betegek többségénél (61,2%) az emelkedés a tovorafenib-kezelés első 4 hete alatt következett be; egyes betegek több alkalommal is tapasztaltak emelkedést. A CPK-emelkedés a betegek 3,6%-ánál vezetett az adagolás megszakításához. Az események átlagos megjelenési ideje 98,5 nap volt (medián: 29 nap; tartomány: 4–701 nap), míg az első esemény átlagos időtartama 238,4 nap volt (medián: 122 nap; tartomány: 8–926 nap).

Anaemia

A FIREFLY-1 vizsgálatban a betegek 61,3%-ánál jelentettek anaemiát. A betegek 13,1%-ánál volt ≥ 3 . fokozatú az anaemia. Ezen betegek többségénél (54,8%) az anaemia a tovorafenib-kezelés megkezdését követő 60 napon belül jelentkezett. Egy beteg tapasztalt súlyos eseményt. Egyetlen beteg sem hagyta abba a kezelést anaemia miatt. Az anaemia a betegek 2,2%-ánál vezetett az adagolás megszakításához vagy a dózis módosításához. Az anaemia átlagos megjelenési ideje a kezelés megkezdésétől számítva 107,4 nap volt (medián: 57 nap; tartomány: 8–737 nap), míg az első esemény átlagos időtartama 207,1 nap volt (medián: 89,5 nap; tartomány: 1–826 nap).

Bőrtoxicitás, beleértve a fényérzékenységet

A FIREFLY-1 vizsgálatban a bőrkiütés a betegek 83,2%-ánál fordult elő. Az események többsége enyhe volt, ≥ 3 . fokozatú eseményt 12,4% betegnél jelentettek. A bőrkiütés az adagolás megszakításához a betegek 16,1%-ánál, a dózis csökkentéséhez 8,8%-ánál vezetett; a viszkető kiütés miatt egy beteg (0,7%) szakította meg a kezelést. A kiütés átlagos megjelenési ideje a tovorafenib-kezelés megkezdésétől számítva 87,6 nap volt (medián: 14,5 nap; tartomány: 1–617 nap), az első kiütés átlagos időtartama 103 nap (medián: 43 nap; tartomány: 1–777 nap). Fényérzékenység a betegek 14,6%-ánál fordult elő, köztük egy (0,7%) 3. fokozatú eseménnyel, egy betegnél az adagolás megszakításához vezetett.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tovorafenib túladagolásáról nem áll rendelkezésre információ. Túladagolás esetén a tovorafenib alkalmazását fel kell függeszteni, és a beteget tünetileg kell kezelni, szükség szerint megfelelő monitorozás mellett. Mivel a tovorafenib nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, a hemodialízis várhatóan nem hatékony a tovorafenib túladagolásának kezelésében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz gátlók, Raf szerin-treonin-kináz (RAF) gátlók, ATC-kód: L01EC04

Hatásmechanizmus

A tovorafenib egy, a központi idegrendszerbe (KIR) penetráló, szelektív, kis molekulájú II. típusú RAF-kináz gátló, amely gátolja a mutáns BRAF V600E, a vad típusú BRAF- és a vad típusú CRAF-kinázokat, – beleértve a RAF monomereket és dimereket, valamint a BRAF-fúziót, ezáltal gátolva a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli útvonal aktivációját (lásd 5.3 pont).

Farmakodinámiás hatások

Szív-elektrofiziológia

A tovorafenib javasolt orálisan, heti egy alkalommal adott 380 mg/m² dózis mellett (ami legfeljebb 600 mg-ig emelhető), a QT-intervallum átlagos növekedése nem haladta meg a 20 milliszekundumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tovorafenib hatásosságát és biztonságosságát 6 hónapos és annál idősebb betegeknél értékelték egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú klinikai vizsgálatban (FIREFLY-1, 1. kar). A vizsgálatba bevonható betegek (n = 76; életkor: 6 hónap – 25 év) olyan relabált vagy refrakter gyermekkori alacsony grádusú gliómában (LGG) szenvedtek, amelyben aktiváló BRAF-eltérés igazolódott helyi laboratóriumi vizsgálat alapján. További beválasztási feltétel volt legalább egy mérhető lézió jelenléte a RANO 2010 kritériumok szerint. Minden beteg legalább egy korábbi szisztémás kezelést kapott, és dokumentált radiológiai progressziót mutatott. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a daganat további aktiváló molekuláris eltérést (pl. IDH1/2-mutációt, FGFR-mutációt) hordozott, valamint azokat is, akiknél a neurofibromatosis 1-es típusának (NF1) diagnózisa ismert vagy feltételezett volt.

A betegek heti egy alkalommal orálisan alkalmazva kapták a tovorafenibet, testfelszín-alapú adagolás szerint kb. 420 mg/m² dózisban (tartomány: 290–476 mg/m², az ajánlott dózis 0,76–1,25-szöröse), ahol a maximális dózis 600 mg volt. A kezelést a betegség progressziójáig, a klinikai előny elvesztéséig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták.

A tumorértékeléseket 12 hetente végezték.

A fő hatásossági végpont a teljes válaszarány (ORR) volt, amelyet független értékelés alapján határoztak meg a RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High Grade Glioma), az elsődleges végpont és a RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma) kritériumai szerint. További hatásossági végpontok közé tartoztak a válaszüthtartam (duration of response), a válasz kialakulásáig eltelt idő (time to response), a teljes válaszarány (ORR) és a progressziómentes túlélés (PFS), amelyeket a RANO-LGG (2011) kritériumai alapján, független felülvizsgálat szerint értékelték.

A betegek medián életkora 8,5 év volt (tartomány: 2–21 év); 14 beteg 6 év alatti, 42 beteg 6–12 év közötti, 15 beteg 12–16 év közötti, és 6 beteg 16–25 év közötti volt. A betegek 53%-a férfi, 61%-a fehér bőrű volt, és 93%-uk Karnofsky/Lansky teljesítményszűrésű volt 80–100 közötti.

A betegek átlagosan három szisztémás kezelést kaptak korábban (tartomány: 1–9); 22%-uk 1, 26%-uk 2, 21%-uk 3 és 30%-uk több mint 3 korábbi kezelést kapott. A korábbi, leggyakoribb kezelések kemoterápiás kombinációk voltak (karboplatin és vinkrisztin). A betegek 60%-át (46 beteg) korábban MAP-kináz útvonal-gátlóval is kezelték. A leggyakoribb daganatlokaliszációk a következők voltak: optikus pálya (51%), mély középvezonabeli struktúrák (12%), agytörzs (8%), kisagy (7%), nagyagy-félteke (5%). A betegek 83%-ánál (63 beteg) BRAF-fúziót vagy átrendeződést, míg 17%-ánál (13 beteg) V600-mutációt azonosítottak.

A kezelés medián időtartama 23,7 hónap volt (tartomány: 0,7–32,1 hónap).

A vizsgálati protokoll lehetővé tette, hogy a betegek 26 kezelési ciklus vagy 24 hónap tovorafenib-kezelés után — a vizsgáló döntése alapján — gyógyszereszünetet tartsanak.

A betegek 43%-a (33/76) volt gyógyszereszüneten, míg 14% (11/76) továbbra is kezelés alatt állt.

Azok közül, akik szünetet tartottak, 3 beteg (9,1%) ismételt tovorafenib-kezelést kapott a betegség klinikai vagy radiológiai progressziója miatt.

A független értékelés alapján, a RANO-HGG kritériumok szerint a 69 értékelhető betegnél az objektív válaszarány (ORR) 71,0% volt (95%-os CI: 58,8–81,3). A betegek 23,2%-a teljes remissziót, 47,8%-a részleges remissziót, míg 21,7%-a stabil (stagnáló) betegségállapotot mutatott. A válasz medián időtartama 19,7 hónap volt (95% CI: 13,7, NE [nem becsülhető]).

A RAPNO-LGG kritériumok szerinti hatásossági eredményeket az 5. táblázat tartalmazza.

5. táblázat: A FIREFLY-1 vizsgálat (1. kar) független értékelésen alapuló hatékonysági eredményei

Hatékonysági paraméter	RAPNO-LGG N=76*
Összesített válaszarány (ORR)	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Legjobb összesített válasz	
Teljes válasz (CR), n (%)	0 (0)
Részleges válasz (PR), n (%)	29 (38,2%)
Kismértékű válasz (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabil betegség (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progresszív betegség (PD), n (%)	13 (17,1%)
Válasz időtartama (DoR)	
N=40	
Medián (95% CI) ^b , hónap	18,0 (12,0; 22,8)
≥12 hónapos DoR arány (95% CI) ^b	65% (48,2%; 77,6%)
≥24 hónapos DoR arány (95% CI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Rövidítések:

RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro Oncology for Low Grade Glioma* (válaszkritériumok gyermek-neuroonkológiában – alacsony grádusú glioma esetén); CI = konfidenciaintervallum.

* A kiinduláskor legalább egy mérhető lézió a megfelelő képalkotó kritériumok alapján, a RAPNO-LGG irányelv szerint.

^a A Clopper–Pearson-féle pontos konfidenciaintervallum alapján.

^b A Kaplan–Meier-beccslés alapján.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2030. júliusáig halasztotta el a FIREFLY-2 vizsgálat eredményeinek benyújtására vonatkozó kötelezettséget az Ojemda készítmény esetében, a

gyermekkori alacsony grádusú glioma kezelésére szolgáló gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjában (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban).

Feltételes forgalomba hozatali engedély

Ezt a gyógyszert úgynevezett „feltételes forgalomba hozatali engedély” alapján engedélyezték. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszerrel kapcsolatos további adatok még várhatók. Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az újonnan rendelkezésre álló információkat, és ennek megfelelően frissíti az alkalmazási előírást (SmPC-t).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tovorafenib farmakokinetikai paraméterei az átlag (CV%) formájában kerülnek megadásra, hacsak másként nincs feltüntetve. Populációs farmakokinetikai (popPK) modellezés alapján a tovorafenib állandósult plazmakoncentráció melletti maximális koncentrációja (C_{max}) 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23%), míg a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) 508 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (31%). A steady state (állandósult állapot) elérésének ideje 12 nap (33%). A tovorafenib expozíciója dózisarányosan növekszik. Klinikailag jelentős akkumuláció nem figyelhető meg.

Felszívódás

Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálat alapján a tovorafenib medián (minimum, maximum) t_{max} értéke, azaz a csúcskoncentráció elérésének ideje, 3 óra (1,5–4 óra) volt, egyszeri dózis tabletta vagy orális szuszpenzió formájában történő alkalmazást követően.

Táplálék hatása

Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálat alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib C_{max} és AUC értékei között, amikor a tablettát magas zsírtartalmú étkezéssel (megközelítőleg 859 kcal, 54% zsír) együtt adták be, az éhomi állapotban történő alkalmazáshoz képest, a t_{max} azonban 6,5 órára tolódott.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján a tovorafenib látszólagos megoszlási térfogata 60 l/m² (23%). A tovorafenib *in vitro* 97,5%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. A tovorafenib nagy affinitással kötődik az albuminhoz ($\approx 95\%$), és mérsékelt mértékben az α_1 -sav-glikoproteinhez (AAG) ($\approx 42\%$).

Biotranszformáció

A tovorafenib *in vitro* elsősorban aldehyd-oxidáz és CYP2C8 által metabolizálódik. A CYP3A, CYP2C9 és CYP2C19 enzimek kisebb mértékben vesznek részt a tovorafenib metabolizmusában.

Gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok

In vitro vizsgálatok

CYP450 enzimek: A tovorafenib gátolja a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A enzimeket, ugyanakkor nem gátolja potenciálisan a CYP1A2, CYP2B6 és CYP2D6 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban.

A tovorafenib potenciálisan indukálja a CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 és CYP2C19 enzimeket klinikailag releváns koncentrációkban.

Transzporter rendszerek: A tovorafenib nem szubsztrátja a BCRP (*breast cancer resistance protein*), P-glikoprotein (P-gp), OATP1B1 és OATP1B3 transzportereknek. A tovorafenibet nem mutatták ki szubsztrátként az OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K és OCT2 transzporterek esetében. A tovorafenib

klínikailag releváns koncentrációkban potenciálisan gátolja a BCRP-t, OATP1B1-et, OATP1B3-at és a MATE1-et .

Elimináció

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján a tovorafenib terminális felezési ideje megközelítőleg 56 óra (33%), és a látszólagos clearance értéke 0,7 l/óra/m² (31%). Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatban, egyszeri, radioaktívan jelölt orális dózis beadását követően a radioaktív dózis 66,1%-a széklettel (ebből 8,6% változatlan formában), míg 28,7%-a vizelettel (0,2% változatlan formában) ürült.

Speciális populációk

Gyermekek és serdülők

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib farmakokinetikájában életkor szerint (1–94 éves kor között). A C_{max} és AUC értékek a 11 hónapos és 17 éves kor közötti pediátriai betegeknél azonos tartományba estek, mint a felnőtteknél, akik testfelszínre számítva azonos dózist kaptak.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib farmakokinetikájában enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (eGFR ≥ 30 ml/perc/1,73 m², a Schwartz-egyenlet vagy az MDRD-egyenlet alapján számítva). A tovorafenibet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²).

Májkárosodásban szenvedő betegek

A klinikai vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatokon alapuló populációs farmakokinetikai modellezés alapján nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a tovorafenib farmakokinetikájában enyhén kóros májfunkcióra utaló teszteredményekkel rendelkező betegek esetében [ennek definíciója: bilirubin ≤ a normálérték felső határa (ULN) és aszpartát-aminotranszferáz (ASAT/GOT) > ULN, vagy bilirubin > 1–1,5× ULN és bármely ASAT/GOT-érték]. A tovorafenibet nem vizsgálták közepesen súlyos májfunkcióra utaló teszteredményekkel (ennek definíciója: bilirubin > 1,5–3× ULN és bármely ASAT/GOT-érték) vagy súlyosan kóros májfunkciós teszteredményekkel rendelkező (ennek definíciója: összbilirubin > 3× ULN és bármely ASAT/GOT-érték) betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Rassz

A tovorafenib farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a rassz (fehér, fekete, ázsiai) alapján.

Nem

A tovorafenib farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget a biológiai nem alapján.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A tovorafenib-expozíció összefüggésbe hozható a testmagasság-életkor szerinti Z-értékek csökkenésével gyermekgyógyászati betegek esetében. A magasságnövekedés elmaradásának kockázata a tovorafenib-kezelés során tartósan fennáll. A nagyobb mértékű tovorafenib-expozíció fokozott kockázattal jár az olyan mellékhatások előfordulására nézve, mint a bőrküttetés és a májenzim-emelkedés (ASAT/GOT és ALAT/GPT) (lásd 4.8 pont). A RAPNO LGG-n alapuló teljes válaszadási arány expozíció-válasz összefüggése nem bizonyult klinikailag jelentősnek a 290–476 mg/m² (az ajánlott dózis 0,76–1,25-szöröse) dózistartományban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

In vitro vizsgálatokban a tovorafenib klinikailag releváns koncentrációk mellett fokozta az extracelluláris szignalizáció által szabályozott kináz (ERK) foszforilációját, neurofibromatózis 1-es típusú funkcióvesztéssel (NF1-LOF) rendelkező sejtekben, ami a MAP-kináz jelátviteli útvonal gátlása helyett annak aktivációjára utal. Egy NF1-re genetikailag módosított, BRAF-alteráció nélküli plexiform neurofibromát hordozó egérmódelben a tovorafenib nem mutatott daganatellenes aktivitást (lásd 4.4. pont). Bár statisztikailag nem volt szignifikáns, a daganatterfogot növekedését 12 egerből 2 esetében (megközelítőleg 17%) figyelték meg.

A hERG-transzfektált HEK293 sejtekben a hERG-csatorna gátlása volt megfigyelhető, ami a QT-idő megnyúlásának potenciális kockázatára utal. A félmaximális gátló koncentráció (IC₅₀) 8,9 µM volt, amely 32-szeresen meghaladja a felnőttekben mért klinikai, nem kötött plazmakoncentrációt.

A klinikai vizsgálatokban nem megfigyelt, de állatkísérletekben a klinikai expozícióval összevethető szinteken és a klinikai alkalmazás szempontjából potenciálisan releváns mértékben előforduló mellékhatások az alábbiak voltak:

A tovorafenib nem bizonyult karcinogénnek egy 26 hetes (6 hónapos) transzgénikus egereken végzett vizsgálatban, ahol az expozíció körülbelül 0,6-szorosa volt az ajánlott humán dózis melletti emberi AUC-értéknek. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján a tovorafenibet nem tekintik genotoxikusnak klinikailag releváns expozíciós tartományban. Egy előzetes embrió - magzati fejlődési vizsgálatban (patkányban) teljes alomvesztéseget figyeltek meg valamennyi nőténynél még a humán ajánlott dózisonál alacsonyabb expozíciós szinteken is. Ennek következtében nem álltak rendelkezésre magzatok további vizsgálatra, ami magyarázza a további fejlődési vizsgálatok (kulcsfontosságú embrió - magzati fejlődési vizsgálat, valamint a prenatális és posztnatális fejlődési vizsgálat) hiányát. Egy fertilitási és korai embriogenezis vizsgálatban nőtény patkányoknál a tovorafenib csökkentette a vemhességek, a sárgatestek és az élő embriók számát, valamint növelte a beágyazódás utáni veszteségek arányát, már olyan dózisok mellett is, amelyek megközelítőleg 0,8-szoros humán expozíciónak feleltek meg az AUC alapján számított dózisban.

A legfeljebb 3 hónapig tartó ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban (patkányoknál) a tovorafenibbel összefüggő megfigyelések nőtény állatokban a következők voltak: reverzibilis hüvelyhám-megvastagodás, a corpora haemorrhagica méretének és/vagy számának növekedése, vérzés, valamint a petefészekben irreverzibilis cisztás tüszők megjelenése, sárgatest-szám csökkenés és intersticiális sejt-hiperplasia, körülbelül 0,4-szoros humán expozíciónál (az AUC alapján számított dózisban). Hím patkányoknál a tovorafenib csökkentette az epididymis és a here tömegét, ami reverzibilis tubuláris degenerációval /atrófiával és csökkent epididymalis spermiumszámmal járt, körülbelül 0,3-szoros humán expozíciónál (az AUC alapján számított dózisban).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kopovidon
 Mikrokristályos cellulóz
 Mannit (E421)
 Nátrium-lauril-szulfát
 Szimetikon
 Maltodextrin
 Vízmentes koloid szilícium-dioxid
 Szukralóz
 Mesterséges eperaroma (maltodextrint, triacetint és mesterséges aromát tartalmaz)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por belsőleges szuszpenzióhoz:
3 év.

Elkészített belsőleges szuszpenzió:
15 perc

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml-es, átlátszó, III. típusú üveg, indukciós zárással és fehér, polipropilén kupakkal. Minden csomag egy üveget, egy 20 ml-es orális adagoló fecskendőt és egy üvegadaptert tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

- Az Ojemda dózisának elkészítése előtt minden alkalommal gondosan el kell olvasni a használati utasítást.
- A kezelőorvosnak vagy a gyógyszerésznek be kell mutatnia a betegnek vagy a gondozónak, hogyan kell az Ojemda-t megfelelően előkészíteni, kimérni és beadni.
- A tartály üvegből készült. A készítményt nem szabad felhasználni, ha az üveg megrepedt vagy megsérült, illetve, ha a kupak alatti biztonsági záróelem sérült vagy hiányzik.
- Az Ojemda elkészítéséhez csak 14 ml szobahőmérsékletű vizet szabad használni.
- Üvegenként legfeljebb 12 ml Ojemda használható fel. Ha a rendelt dózis meghaladja a 12 ml-t (300 mg), a dózist a lehető legpontosabban el kell osztani a készített üvegek között (például 6 ml és 7 ml egy 325 mg-os adag esetén). Először az első üveget kell elkészíteni és beadni, mielőtt a második üveget előkészítik.
- Minden dózist az elkészítést követően legfeljebb 15 percen belül kell beadni.

Az Ojemda por belsőleges szuszpenzióhoz elkészítésének útmutatója

Megjegyzés: Ha a rendelt dózishoz egynél több üveg szükséges, az üvegeket egymás után, külön-külön kell kiegészíteni. A dózist a lehető legegyszerűbben kell elosztani az egyes előkészített üvegek között.

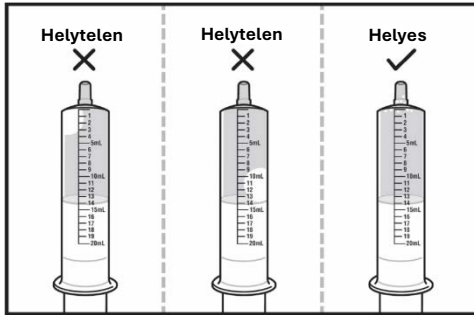
A műveletet tiszta, sík munkafelületen, tiszta kézzel kell végezni.

1. lépés: Töltsön meg egy poharat félig szobahőmérsékletű vízzel. **Ne használjon hideg vizet.**

2. lépés: Húzza hátra az adagolófecskendő dugattyúját, és szívjon fel vizet pontosan a 14 ml-es jelzésig.

3. lépés: Fordítsa a fecskendőt felfelé, és ellenőrizze, hogy vannak-e benne levegőbuborékok. Ha nagyobb levegőbuborékok láthatók, nyomja vissza a vizet a pohárba, majd ismét szívjon fel **14 ml** vizet. **Ismételje meg** ezt a lépést mindaddig, amíg nincsenek nagy levegőbuborékok. Kisebb buborékok megengedettek (lásd az 1. ábrát).

1. ábra



4. lépés: Nyissa ki a port tartalmazó üveget úgy, hogy erősen lenyomja a kupakot, majd balra (az óramutató járásával ellentétes irányba) elfordítja.

A készítményt nem szabad felhasználni, ha a palack megrepedt, megsérült, vagy ha a kupak alatti biztonsági záróelem sérült vagy hiányzik. **Ne dobja el** a kupakot.

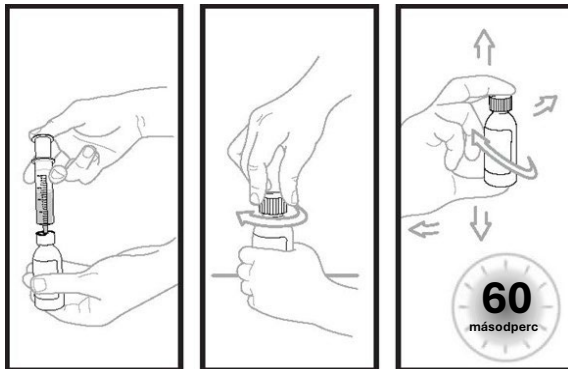
5. lépés: Az adagolófecskendő segítségével pontosan 14 ml vizet fecskendezzen az üvegbe (lásd 2. ábra). Ezt követően azonnal helyezze vissza a kupakot az üvegre, nyomja lefelé, miközben jobbra (az óramutató járásával megegyező irányba) elfordítja, hogy az biztonságosan záródjon. Rázza fel alaposan az üveget minden irányban 60 másodpercig.

Ezután fordítsa fejjel lefelé az üveget, és ellenőrizze, maradt-e por a belső falán (lásd 3. ábra).

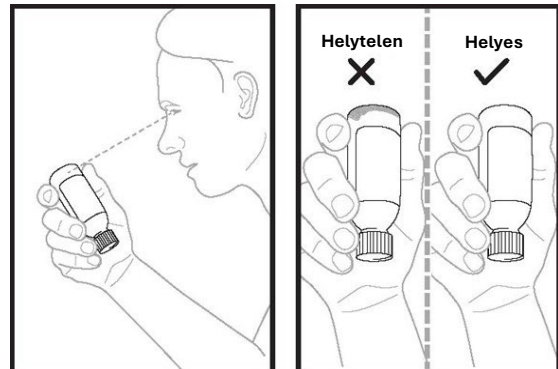
Ha még mindig látható por az üvegben, rázza további 15 másodpercig, amíg a por teljesen eltűnik.

A palackot összesen legfeljebb 2 percig szabad rázni. Amennyiben ezután is marad por az üvegben, új üveget kell kérni.

2. ábra



3. ábra



6. lépés: Fordítsa ismét fejjel lefelé az üveget, és forgassa (lassan, körkörös mozdulatokkal)

30 másodpercig (lásd 4. ábra). Ezután vegye le a kupakot, és ellenőrizze, hogy nem tapadtak-e szilárd részecskék az üveg nyakához. Ha szilárd részecskék láthatók az üveg nyakában, helyezze vissza a kupakot, fordítsa fejjel lefelé az üveget, és forgassa további 15 másodpercig. Ezt követően hagyja állni az üveget 60 másodpercig, hogy a hab nagyrészt leülepedjen. **Megjegyzés:** A túlzott habképződés csökkentheti a rendelkezésre álló Ojemma mennyiségét a belsőleges szuszpenzióban.

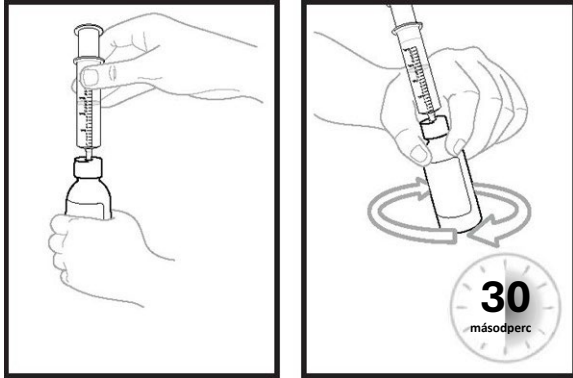
4. ábra



7. lépés: Helyezze be az üvegadaptert az üveg nyakába, és nyomja határozottan a helyére, amíg az a palack peremével egy síkba nem kerül. Az adaptert az üvegbe illesztése után **nem szabad** eltávolítani.
8. lépés: Ellenőrizze a rendelt dózist milliliterben (ml). Húzza hátra a fecskendő dugattyúját, és szívjon be levegőt addig, amíg a dugattyú teteje a rendelt dózis jelöléséhez ér.

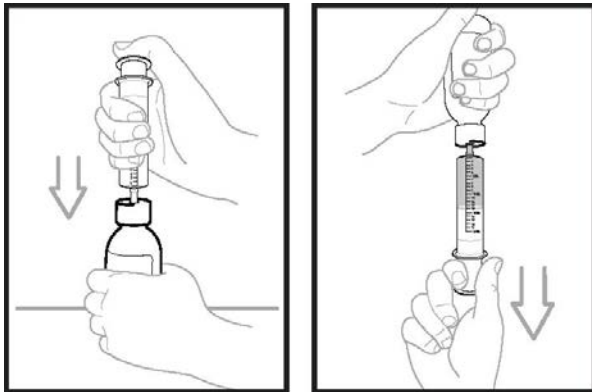
9. lépés: Illessze a fecskendő végét szorosan az üvegadapter nyílásába. A fecskendő hegye pontosan illeszkedjen az adapterhez. A fecskendő csatlakoztatott állapotában, az üveget az adapter csatlakozási pontjánál fogva, forgassa a belsejéig szuszpenziót 30 másodpercig (lásd 5. ábra).

5. ábra



10. lépés: Nyomja be a fecskendőben lévő levegőt az üvegbe (lásd 6. ábra). A fecskendőt továbbra is tartsa a helyén, majd fordítsa fejjel lefelé az üveget. A rendelt dózis kiméréséhez tartsa a fecskendőt úgy, hogy a hegye felfelé nézzen, és húzza le a dugattyút, amíg annak felső szélé a megfelelő ml-jelöléssel egy vonalba kerül.

6. ábra



11. lépés: Miközben a fecskendő még mindig az adapterben van, távolítsa el a levegőbuborékokat úgy, hogy óvatosan visszanyomja a szuszpenziót az üvegbe, majd ismét visszaszívja a rendelt dózist. Ismétlje meg ezt a lépést, amíg alig vagy egyáltalán nem látható levegőbuborék a fecskendőben, vagy ha téves adagot szívott fel. Üvegenként legfeljebb 12 ml Ojemda használható fel.

12. lépés: Hagyja a fecskendő végét az adapterben, majd óvatosan fordítsa vissza az üveget függőleges helyzetbe. Helyezze vissza az üveget sík, stabil munkafelületre, majd lassan húzza ki a fecskendőt az adapterből egyenes irányban felfelé. **Az Ojemda készen áll a beadásra.**

Adagolás orális fecskendővel

A szuszpenzió elkészítése után helyezze az orális adagoló fecskendő hegyét a szájüregébe úgy, hogy a hegy érintse a szájüreg egyik oldalának felületét, majd lassan nyomja be a gyógyszert a szájba a dugattyú lenyomásával.

Ne nyomja túl erőteljesen a dugattyút, ez fulladást okozhat. Hagyja, hogy a gyermek lenyelje az Ojemda-t.

Adagolás szondán keresztül

Csak legalább 12 French méretű szondát használjon. A szuszpenzió beadása előtt öblítse ki a szondát a gyártó utasításainak megfelelően. ENFit fecskendővel szívjon fel szuszpenziót az üvegből, majd ENFit adapterrel adagolja a szuszpenziót a szondába. Végül a gyártó utasításainak megfelelően öblítse ki a szondát a beadás után.

Ha a szükséges dózis elkészítéséhez 2 üvegre van szükség, ismételje meg az 1–12. lépéseket, és azonnal adja be a maradék dózist. Ügyeljen arra, hogy az Ojemda teljes dóziszát beadja.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2025/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. MELLÉKLET: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A tovorafenib hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében azoknak a legalább 6 hónapos korú betegek kezelésében, akiknél BRAF-fúzióval vagy -átrendeződéssel, illetve BRAF V600 mutációval járó, gyermekkori alacsony grádusú glioma (LGG) áll fenn, a forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) köteles elvégezni és benyújtani a FIREFLY-2 jelű, III. fázisú, randomizált, párhuzamos csoportos, kétkarú vizsgálat végső jelentését. Ez a vizsgálat a tovorafenib-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát értékeli a standard kezelésnél (SoC) alkalmazott kemoterápiával összehasonlítva, olyan gyermekkori alacsony grádusú gliomában szenvedő betegek esetében, akiknél aktiváló RAF géneltérés igazolható, és akik első vonalbeli szisztémás kezelésre szorulnak.</p>	2032. április 30.
<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultjának további farmakokinetikai (PK) adatokat kell generálnia a 2 évesnél fiatalabb gyermekpopulációban, és ezen adatok beépítésével frissített populációs PK-modellt kell benyújtania, amelynek tartalmaznia kell a szisztémás expozíció értékelését, valamint – amennyiben indokolt – az adagolási ajánlások módosítását erre a betegcsoportra vonatkozóan.</p>	2032. április 30.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CSOMAGOLÁS (DOBOZ)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ojemda 100 mg filmtabletta
tovorafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg tovorafenibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta
16 filmtabletta
20 filmtabletta
24 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2025/001 16 filmtabletta
EU/1/26/2025/002 20 filmtabletta
EU/1/26/2025/003 24 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ojemda 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ojemda 100 mg tableta
tovorafenib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Ipsen Pharma

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy,sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ CSOMAGOLÁS (DOBOZ)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ojemda 25 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
tovorafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Elkészítés után az üveg 300 mg tovorafenibet tartalmaz 12 ml, 25 mg/ml koncentrációjú belsőleges szuszpenzióban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por belsőleges szuszpenzióhoz

Egy üveget, egy adapertert és egy orális adagolófecskendőt tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Elkészítés után 15 percen belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2025/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ojemda 25 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ojemda 25 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz
tovorafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Elkészítés után az üveg 300 mg tovorafenibet tartalmaz 12 ml, 25 mg/ml koncentrációjú belsőleges szuszpenzióban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por belsőleges szuszpenzióhoz
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:
Elkészítés után 15 percen belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2025/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ojemda 100 mg filmtabletta tovorafenib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermeke betegségének tüneteivel hasonlók.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Ez a tájékoztató Önnek, illetve gyermekének szól – a szövegben azonban egyszerűen „az Ön gyermeke”-ként hivatkozunk rá.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ojemda 100 mg filmtabletta (a továbbiakban: Ojemda) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ojemda alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ojemda-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ojemda-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ojemda és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ojemda tovorafenib hatóanyagot tartalmaz, és az úgynevezett protein-kináz gátlók csoportjába tartozó gyógyszer.

Az Ojemda 6 hónapos és idősebb betegek számára javallt egy bizonyos típusú agydaganat, az úgynevezett gyermekkori alacsony fokozatú glioma kezelésére. A glioma egy agydaganat, amely azokból az úgynevezett gliasejtekből alakul ki, amelyek az idegsejteket támogatják és védik az agyban és a gerincvelőben. A gliomákat 1-től 4-ig terjedő fokozatokba (grade) sorolják annak alapján, hogy a daganatsejtek mennyire agresszívek. Az 1-es és 2-es fokozatú daganatokat alacsony (low grade) malignitású (rosszindulatúságú) gliomának tekintik.

Az Ojemda olyan agydaganatban szenvedő, 6 hónapos és idősebb betegek kezelésére szolgál, akiknél

- a BRAF gén rendellenessége igazolt, (BRAF-fúzió vagy -átrendeződés, illetve BRAF V600-mutáció formájában), és
- a daganat kiújult a korábbi kezelés után, vagy nem reagált a korábbi kezelésre.

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos vizsgálatot fog végezteni az Ön gyermekénél, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az Ojemda megfelelő-e a számára.

2. Tudnivalók az Ojemda alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ojemda-t:

- ha gyermeke allergiás a tovorafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt Ojemda-t adna neki. Az orvosnak tudnia kell, ha:

- gyermekének **vérzési problémái vannak. Az Ojemda vérzéssel kapcsolatos problémákat okozhat, beleértve a daganaton belüli vérzést is.** A véralvadást gátló gyógyszerek (például úgynevezett antikoagulánsok vagy trombocitaaggregáció-gátlók) alkalmazása növelheti a vérzés kockázatát az Ojemda-kezelés során. Ha vérzések szövődmények jelentkeznek, az orvos azok súlyosságától függően az Ojemda-kezelést átmenetileg felfüggesztheti, csökkentett adagban újraindíthatja, vagy véglegesen leállíthatja.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha gyermekénél az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:

- orrvérzés;
- fejfájás;
- vér vagy vérrög felköhögése;
- vérhányás, illetve kávézaccra hasonlító hányadék;
- vörös vagy fekete, szurokszerű széklet;
- zavartság;
- elmosódott vagy elkent beszéd;
- szédülés;
- gyengeségérzés.

- gyermeke **bőrproblémákkal küzd.** Az Ojemda bőrkiütést okozhat, beleértve a fényérzékenységet is (olyan állapot, amikor a bőr különösen érzékennyé válik a napfényre vagy más fényforrásból származó ultraibolya sugárzásra, és könnyen leég). Kerülje gyermekénél a közvetlen napfénynek való kitettséget, mivel ez fokozhatja a bőrreakciók kialakulását. Az Ojemda-kezelés ideje alatt alkalmazzon megelőző intézkedéseket, például fényvédő krémet (legalább SPF 50 faktorút), napszemüveget és/vagy védőruházatot. Az orvos a reakciók súlyosságától függően átmenetileg felfüggesztheti a kezelést, csökkentheti az adagot, vagy végleg leállíthatja a gyógyszert.

Azonnal értesítse a kezelőorvost, ha gyermekénél az alábbi tüneteket bármelyike jelentkezik:

- elszíneződött bőrfelületen kiemelkedő bőrelváltozások, dudorok;
- bőrhámlás, bőrpír vagy bőrirritáció;
- hólyagképződés;
- bőrkiütés.

Amit gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni fog a kezelés előtt és alatt

- Gyermeke a májműködés ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatokon fog átesni, az Ojemda-kezelés megkezdése előtt, a kezelés indítását követően egy hónappal, valamint rendszeresen a kezelés során. Erre azért van szükség, mert az Ojemda májproblémákat okozhat. Ilyen esetben az orvos a kezelést átmenetileg felfüggesztheti, véglegesen leállíthatja, vagy az adagot csökkentheti.
- A kezelőorvos ellenőrizni fogja gyermeke növekedését a kezelés megkezdése előtt, rendszeresen a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után is. Erre azért van szükség, mert az Ojemda lassíthatja a gyermeknél a növekedés ütemét.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek

Az Ojemda nem javasolt 6 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. Ebben a korcsoportban nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és az Ojemda

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakember, ha gyermeke más gyógyszert szed, nemrégiben szedett, vagy a közeljövőben szedni fog, mielőtt megkezdje az Ojemda-kezelést. Ez a vény nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez nagyon fontos, mivel egyes gyógyszerek befolyásolhatják az Ojemda hatását, vagy növelhetik a mellékhatások kialakulásának kockázatát. Az Ojemda szintén hatással lehet más gyógyszerek működésére.

- gemfibrozil – a magas koleszterin- és vérsírszintek kezelésére alkalmazott gyógyszer
- karbamazepin – görcsrohamok (epilepsziás rohamok) kezelésére szolgáló gyógyszer
- takrolimusz – az immunrendszer túlműködésének gátlására vagy szervátültetésnél a kilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszer
- fogamzásgátlás: ha a hormonális, szájon át szedhető fogamzásgátlót alkalmaz, megbízható barrier módszert (például óvszert) is kell használnia (lásd Terhesség, szoptatás és termékenység fejezet).

Tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha gyermeke a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi (vagy ha nem biztos benne). A kezelőorvos szükség esetén módosíthatja az adagolást.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Bár ezt a gyógyszert elsősorban kisgyermeknél alkalmazzák, előfordulhat, hogy fogamzóképes életkorú, idősebb betegeknél is alkalmazásra kerül. Ez a fejezet nekik szól.

- Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, a gyógyszer szedése előtt kérjen tanácsot az orvostól vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől. Az Ojemda ártalmas lehet a magzatra.
- Ha Ön teherbe esik a kezelés alatt, azonnal értesítse az orvost. Állatkísérletekből származó adatok alapján az Ojemda károsíthatja a magzatot.

Ha gyermeke teherbe eshet, az Ojemda kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos terhességi tesztet fog végeztetni nála.

Fogamzásgátlás

Ha gyermeke teherbe eshet, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Ojemda-kezelés ideje alatt, valamint legalább 28 napig az utolsó adag után.

A hormonális fogamzásgátlók (például tabletták, injekció, tapasz) kevésbé hatékonyak lehetnek az Ojemda-kezelés során, ezért nem hormonális módszerrel (például óvszerrel) javasolt kiegészíteni vagy helyettesíteni ezeket, hogy elkerülhető legyen a nem kívánt terhesség.

Kérjen tanácsot az orvostól vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől a megfelelő módszerről.

Ha fiúgyermeke képes gyermeket nemzeni, az Ojemda-kezelés alatt, valamint az utolsó adag beadását követően 2 hétig hatékony, nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Ojemda kiválasztódik-e az anyatejbe. Gyermeke nem szoptathat a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő 2 hétig. Beszélje meg az orvossal, milyen módon lehet a csecsemőt táplálni ebben az időszakban.

Termékenység

Nem ismert, hogy az Ojemda hogyan befolyásolja a termékenységet. A gyógyszer hatással lehet a férfiak és nők termékenységére, és ez a hatás esetenként visszafordíthatatlan lehet. A kezelőorvossal érdemes megbeszélni azokat a lehetőségeket, amelyek segíthetnek megőrizni gyermeke későbbi gyermekvállalási esélyeit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ojemda olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják gyermeke képességét a gépjárművezetésre, kerékpározásra vagy rollerhasználatra, gépek kezelésére, illetve más, fokozott figyelmet igénylő tevékenységek végzésére.

Ha gyermeke látászavart, fáradtságot, gyengeséget tapasztal, vagy alacsony az energiaszintje, kerülje ezeket a tevékenységeket.

Ezeknek a hatásoknak a leírását a 4. pontban találja.

Ha bizonytalan valamiben, beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Gyermeke betegsége, tünetei és kezelése is befolyásolhatják, hogy részt vehet-e ilyen tevékenységekben.

Az Ojemda nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 100 mg-os tablettánként kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ojemda-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Ojemda-t kell adni?

A kezelőorvos az Ojemda adagját gyermeke testmérete alapján, – beleértve a testsúlyát és magasságát is – fogja meghatározni.

Ha gyermeke mellékhatásokat tapasztal, az orvos csökkentheti az adagot.

A kezelés addig folytatódik, amíg gyermekének előnye származik belőle, és nem jelentkezik nála elfogadhatatlan mellékhatások.

Hogyan kell beadni az Ojemda-t?

Gyermeke a tablettát egészben, vízzel lenyelve vegye be.

A tablettát nem szabad megrágni, kettévágni vagy összetörni. Ha gyermeke nem tudja lenyelni a tablettát, az Ojemda belsőleges szuszpenzió készítésére szolgáló por formájában is elérhető.

Az Ojemda-t hetente egyszer, étkezéssel vagy anélkül kell bevenni.

Ha az előírtnál több Ojemda-t alkalmazott

Ha véletlenül túl sok Ojemda-t adott, **azonnal forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez vagy egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez** tanácsért. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a gyógyszer csomagolását és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette beadni az Ojemda-t

- Ha az Ojemda heti adag legfeljebb 3 napos késéssel maradt ki, adja be amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időpontban adja be.
- Ha az Ojemda adag beadása több mint 3 napot késett, hagyja ki azt, és folytassa a kezelést a következő szokásos adagolási napon.

Ha gyermeke hányt az Ojemda bevétele után

Ha gyermeke közvetlenül az Ojemda bevétele után hány, adja be újra a gyógyszert.

Ha nem biztos benne, hogy adjon-e újabb adagot, forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez tanácsért.

Ha idő előtt abbahagyja az Ojemda alkalmazását

Az Ojemda-t addig kell adni, ameddig az orvos előírja. Ne hagyja abba a kezelést az orvos utasítása nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha gyermeke az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- Súlyos vérzés, így például csillapíthatatlan orrvérzés.
- A daganaton belüli vérzés jelei, például: hirtelen jelentkező bizsergés, gyengeség, zsibbadás, vagy hirtelen és erős fejfájás, hányinger, hányás, zavartság vagy elmosódott beszéd.
- Kiütések, pattanás- (akne-) szerű elváltozások, bőrhámlás, bőrpír vagy bőrirritáció, duzzanatok vagy apró hólyagok – ezek súlyos bőrreakciók jelei lehetnek.
- Napégés napfény hatására. Javasolt a napfény elleni védekezés, például fényvédő krém (SPF ≥ 50), napszemüveg és/vagy védőruházat használata.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Hajszínváltozások
- Fáradtság (kimerültség)
- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység), ami fáradtságot és sápadt bőrt okozhat
- Emelkedett enzimszint (a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése) – egy olyan enzim, amely az izomszövet károsodásakor kerül a vérbe
- Hányás
- Alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia)
- Fejfájás
- Száraz bőr
- Láz
- Lassabb növekedés (növekedési elmaradás)
- Pattanások (akne)
- Bizonyos májenzimek szintjének emelkedése gyermekénél (az aszpartát-aminotranszferáz (röviden: ASAT vagy GOT) szintje emelkedett)
- Enzimek szintjének emelkedése a vérben (a vér laktát-dehidrogenáz szintje emelkedett), ami arra utalhat, hogy a gyermeknél valamilyen szövethárosodás áll fenn
- Hányinger (émelygés)
- Székrekedés
- Orr- és torokfertőzés (felső légúti fertőzés)
- Duzzanat (ödéma)
- Körömágy-fertőzés (paronichia)
- Csökkent étvágy
- Hasi fájdalom
- Alacsony kálium-szintek a vérben (hipokalémia)
- A szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz)
- Viszkető bőr (pruritusz)
- Hasmenés
- Testsúlycsökkenés (fogyás)
- Bizonyos májenzimek szintjének emelkedése gyermekénél (az alanin-aminotranszferáz (röviden: ALAT vagy GPT) szintje emelkedett)
- Fájdalom a karokban vagy lábokban (végtagfájdalom)
- Bőrszínváltozás (a bőr elszíneződése)
- Hajhullás (kopaszodás)
- Izomfájdalom (mialgia)
- A limfociták számának csökkenése (a fehérvérsejtek egyik típusa)
- A vörösvérsejtek lebomlásakor keletkező anyag szintjének emelkedése a vérben (emelkedett vérbilirubin-szint)
- Alacsony albuminszint a vérben (hipoalbuminémia)
- Alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia)

- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Vírusfertőzés
- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység, anémia)
- A bőr kipirulása (hóhullámszerű bőrpír)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Megnövekedett eozinofil sejtszám (a fehérvérsejtek egy típusa)
- A szemhéjszélek gyulladása (blefaritisz)
- Száraz szem

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost, vagy a gyógyszerészt, vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ojemda-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékfólián és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható/Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

Ne használja ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült, vagy rongálás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ojemda?

- A készítmény hatóanyaga: tovorafenib. 100 mg tovorafenibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz.
 - Filmbevonat: hipromellóz, makrogol, titán-dioxid, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentesnek” tekinthető.

Milyen az Ojemda külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ojemda 100 mg tablettá narancssárga, ovális alakú, filmtabletta, egyik oldalán „100”, a másik oldalán „D101” jelzéssel.

A gyógyszer 4, 5 vagy 6 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kapható.

Egy doboz 16, 20 vagy 24 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franciaország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>)

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ojemda 25 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz tovorafenib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermeke betegségének tüneteivel hasonlók.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Ez a tájékoztató Önnek, illetve gyermekének szól – a szövegben azonban egyszerűen „az Ön gyermeke”-ként hivatkozunk rá.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ojemda 25 mg/ml por belsőleges szuszpenzióhoz (a továbbiakban: Ojemda) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ojemda alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ojemda-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ojemda-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ojemda és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ojemda tovorafenib hatóanyagot tartalmaz, és az úgynevezett protein-kináz gátlók csoportjába tartozó gyógyszer.

Az Ojemda 6 hónapos és idősebb betegek számára javallt egy bizonyos típusú agydaganat, az úgynevezett gyermekkori alacsony fokozatú glioma kezelésére. A glioma egy agydaganat, amely azokból az úgynevezett gliasejtekből alakul ki, amelyek az idegsejteket támogatják és védik az agyban és a gerincvelőben. A gliomákat 1-től 4-ig terjedő fokozatokba (grade) sorolják annak alapján, hogy a daganatsejtek mennyire agresszívek. Az 1-es és 2-es fokozatú daganatokat alacsony (low grade) malignitású (rosszindulatúságú) gliomának tekintik.

Az Ojemda olyan agydaganatban szenvedő, 6 hónapos és idősebb betegek kezelésére szolgál, akiknél

- a BRAF gén rendellenessége igazolt, (BRAF-fúzió vagy -átrendeződés, illetve BRAF V600-mutáció formájában), és
- a daganat kiújult a korábbi kezelés után, vagy nem reagált a korábbi kezelésre.

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos vizsgálatot fog végeztetni az Ön gyermekénél, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az Ojemda megfelelő-e a számára.

2. Tudnivalók az Ojemda alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ojemda-t:

- ha gyermeke allergiás a tovorafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen gyermeke kezelőorvosával, mielőtt Ojemda-t adna neki. Az orvosnak tudnia kell, ha gyermeke:

- gyermekének **vérzési problémái vannak. Az Ojemda vérzéssel kapcsolatos problémákat okozhat, beleértve a daganaton belüli vérzést is.** A véralvadást gátló gyógyszerek (például úgynevezett antikoagulánsok vagy trombocitaaggregáció-gátlók) alkalmazása növelheti a vérzés kockázatát az Ojemda-kezelés során. Ha vérzéses szövődmények jelentkeznek, az orvos azok súlyosságától függően az Ojemda -kezelést átmenetileg felfüggesztheti, csökkentett adagban újraindíthatja, vagy véglegesen leállíthatja.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha gyermekénél az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik:

- orrvérzés;
- fejfájás;
- vér vagy vérrög felköhögése;
- vérhányás, illetve kávézaccra hasonlító hányadék;
- vörös vagy fekete, szurokszerű széklet;
- zavartság;
- elmosódott vagy elkent beszéd;
- szédülés;
- gyengeségérzés.

- gyermeke **bőrproblémákkal küzd.** Az Ojemda bőrkiütést okozhat, beleértve a fényérzékenységet is (olyan állapot, amikor a bőr különösen érzékennyé válik a napfényre vagy más fényforrásból származó ultraibolya sugárzásra, és könnyen leéghet). Kerülje gyermekénél a közvetlen napfénynek való kitettséget, mivel ez fokozhatja a bőrreakciók kialakulását. Az Ojemda-kezelés ideje alatt alkalmazzon megelőző intézkedéseket, például fényvédő krémet (legalább SPF 50 faktorút), napszemüveget és/vagy védőruházatot. Az orvos a reakciók súlyosságától függően átmenetileg felfüggesztheti a kezelést, csökkentheti az adagot, vagy végleg leállíthatja a gyógyszert.

Azonnal értesítse a kezelőorvost, ha gyermekénél az alábbi tüneteket bármelyike jelentkezik:

- elszíneződött bőrfelületen kiemelkedő bőrelváltozások, dudorok;
- bőrhámlás, bőrpír vagy bőrirritáció;
- hólyagképződés;
- bőrkiütés.

Amit gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni fog a kezelés előtt és alatt

- Gyermeke a máj működésének ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatokon fog átesni, az Ojemda-kezelés megkezdése előtt, a kezelés indítását követően egy hónappal, valamint rendszeresen a kezelés során. Erre azért van szükség, mert az Ojemda májproblémákat okozhat. Ilyen esetben az orvos a kezelést átmenetileg felfüggesztheti, véglegesen leállíthatja, vagy az adagot csökkentheti.
- A kezelőorvos ellenőrizni fogja gyermeke növekedését a kezelés megkezdése előtt, rendszeresen a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után is. Erre azért van szükség, mert az Ojemda lassíthatja a gyermeknél a növekedés ütemét.

6 hónaposnál fiatalabb gyermekek

Az Ojemda nem javasolt 6 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél. Ebben a korcsoportban nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és az Ojemda

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakember, ha gyermeke más gyógyszert szed, nemrégiben szedett, vagy a közeljövőben szedni fog, mielőtt megkezdje az Ojemda-kezelést. Ez a vény nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Ez nagyon fontos, mivel egyes gyógyszerek befolyásolhatják az Ojemda hatását, vagy növelhetik a mellékhatások kialakulásának kockázatát. Az Ojemda szintén hatással lehet más gyógyszerek működésére.

- gemfibrozil – a magas koleszterin- és vérsírszintek kezelésére alkalmazott gyógyszer
- karbamazepin – görcsrohamok (epilepsziás rohamok) kezelésére szolgáló gyógyszer
- takrolimusz – az immunrendszer túlműködésének gátlására vagy szervátültetésnél a kilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszer
- fogamzásgátlás: ha a hormonális, szájon át szedhető fogamzásgátlót alkalmaz, megbízható barrier módszert (például óvszert) is kell használnia (lásd Terhesség, szoptatás és termékenység fejezet).

Tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha gyermeke a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi (vagy ha nem biztos benne). A kezelőorvos szükség esetén módosíthatja az adagolást.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Bár ezt a gyógyszert elsősorban kisgyermekeknél alkalmazzák, előfordulhat, hogy fogamzóképes életkorú, idősebb betegeknél is alkalmazásra kerül. Ez a fejezet nekik szól.

- Ha gyermeke terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, a gyógyszer szedése előtt kérjen tanácsot az orvostól vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől. Az Ojemda ártalmas lehet a magzatra.
- Ha Ön teherbe esik a kezelés alatt, azonnal értesítse az orvost. Állatkísérletekből származó adatok alapján az Ojemda károsíthatja a magzatot.

Ha gyermeke teherbe eshet, az Ojemda kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos terhességi tesztet fog végeztetni nála.

Fogamzásgátlás

Ha gyermeke teherbe eshet, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az Ojemda-kezelés ideje alatt, valamint legalább 28 napig az utolsó adag után.

A hormonális fogamzásgátlók (például tabletták, injekció, tapasz) kevésbé hatékonyak lehetnek az Ojemda-kezelés során, ezért nem hormonális módszerrel (például óvszerrel) javasolt kiegészíteni vagy helyettesíteni ezeket, hogy elkerülhető legyen a nem kívánt terhesség.

Kérjen tanácsot az orvostól vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől a megfelelő módszerről.

Ha fiúgyermeke képes gyermeket nemzeni, az Ojemda-kezelés alatt, valamint az utolsó adag beadását követően 2 hétig hatékony, nem hormonális fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Ojemda kiválasztódik-e az anyatejbe. Gyermeke nem szoptathat a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő 2 hétig. Beszélje meg az orvossal, milyen módon lehet a csecsemőt táplálni ebben az időszakban.

Termékenység

Nem ismert, hogy az Ojemda hogyan befolyásolja a termékenységet. A gyógyszer hatással lehet a férfiak és nők termékenységére, és ez a hatás esetenként visszafordíthatatlan lehet. A kezelőorvossal

érdemes megbeszélni azokat a lehetőségeket, amelyek segíthetnek megőrizni gyermeke későbbi gyermekvállalási esélyeit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ojemda olyan mellékhatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják gyermeke képességét a gépjárművezetésre, kerékpározásra vagy rollerhasználatra, gépek kezelésére, illetve más, fokozott figyelmet igénylő tevékenységek végzésére.

Ha gyermeke látászavart, fáradtságot, gyengeséget tapasztal, vagy alacsony az energiaszintje, kerülje ezeket a tevékenységeket.

Ezeknek a hatásoknak a leírását a 4. pontban találja.

Ha bizonytalan valamiben, beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Gyermeke betegsége, tünetei és kezelése is befolyásolhatják, hogy részt vehet-e ilyen tevékenységekben.

Az Ojemda nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentesnek” tekinthető.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ojemda-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Ojemda-t kell adni?

A kezelőorvos az Ojemda adagját gyermeke testmérete alapján, – beleértve a testsúlyát és magasságát is – fogja meghatározni.

Ha gyermeke mellékhatásokat tapasztal, az orvos csökkentheti az adagot.

A kezelés addig folytatódik, amíg gyermekének előnye származik belőle, és nem jelentkeznek nála elfogadhatatlan mellékhatások.

Hogyan kell beadni az Ojemda-t?

Kérjük, olvassa el a Betegtájékoztató végén található Használati utasítást, amely részletesen ismerteti a belsőleges szuszpenzióhoz való por elkészítését és beadását.

Adja az Ojemda-t hetente egyszer, étellel vagy anélkül.

Ha az előírtnál több Ojemda-t alkalmazott

Ha véletlenül túl sok Ojemda-t adott, **azonnal forduljon orvoshoz, gyógyszerészhez vagy egy gondozást végző egészségügyi szakemberhez** tanácsért. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette beadni az Ojemda-t

- Ha az Ojemda heti adag legfeljebb 3 napos késéssel maradt ki, adja be amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időpontban adja be.
- Ha az Ojemda adag beadása több mint 3 napot késett, hagyja ki azt, és folytassa a kezelést a következő szokásos adagolási napon.

Ha gyermeke hányt az Ojemda bevétele után

Ha gyermeke röviddel az Ojemda bevétele után hányt, adja be újra a gyógyszert.

Ha nem biztos benne, hogy adjon-e újabb adagot, forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez tanácsért.

Ha idő előtt abbahagyja az Ojemda alkalmazását

Az Ojemda-t addig kell adni, ameddig az orvos előírja. Ne hagyja abba a kezelést az orvos utasítása nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha gyermeke az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- Súlyos vérzés, így például csillapíthatatlan orrvérzés.
- A daganaton belüli vérzés jeleit, például: hirtelen jelentkező bizsergés, gyengeség, zsibbadás, vagy hirtelen és erős fejfájás, hányinger, hányás, zavartság vagy elmosódott beszéd.
- Kiütések, pattanás- (akne-) szerű elváltozások, bőrhámlás, bőrpír vagy bőrirritáció, duzzanatok vagy apró hólyagok – ezek súlyos bőrreakciók jelei lehetnek.
- Napégés napfény hatására. Javasolt a napfény elleni védekezés, például fényvédő krém (SPF ≥ 50), napszemüveg és/vagy védőruházat használata.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Hajszínváltozások
- Fáradtság (kimerültség)
- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység), ami fáradtságot és sápadt bőrt okozhat
- Emelkedett enzimszint (a vér kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése) – egy olyan enzim, amely az izomszövet károsodásakor kerül a vérbe
- Hányás
- Alacsony foszfátszint a vérben
- Fejfájás
- Száraz bőr
- Láz
- Lassabb növekedés (növekedésbeli elmaradás)
- Pattanások (akne)
- Bizonyos májenzimek szintjének emelkedése gyermekénél (az aszpartát-aminotranszferáz (röviden: ASAT vagy GOT) szintje emelkedett)
- Enzimek szintjének emelkedése a vérben (a vér laktát-dehidrogenáz szintje emelkedett), ami arra utalhat, hogy a gyermeknél valamilyen szövethárosodás áll fenn
- Hányinger (émelygés)
- Székrekedés
- Orr- és torokfertőzés (felső légúti fertőzés)
- Duzzanat (ödéma)
- Körömágyfertőzés (paronichia)
- Csökkent étvágy
- Hasi fájdalom
- Alacsony kálium-szintek a vérben (hipokalémia)
- A szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz)
- Viszkető bőr (pruritusz)
- Hasmenés
- Testsúlycsökkenés (fogyás)
- Bizonyos májenzimek szintjének emelkedése gyermekénél (az alanin-aminotranszferáz (röviden: ALAT vagy GPT) szintje emelkedett)
- Fájdalom a karokban vagy lábokban (végtagfájdalom)
- Bőrszínváltozás (a bőr elszíneződése)
- Hajhullás (kopaszodás)
- Izomfájdalom (mialgia)
- A limfociták számának csökkenése (a fehérvérsejtek egyik típusa)

- A vörösvérsejtek lebomlásakor keletkező anyag szintjének emelkedése a vérben (emelkedett vér-bilirubinszint)
- Alacsony albuminszint a vérben (hipoalbuminémia)
- Alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia)
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Vírusfertőzés
- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység, anémia)
- A bőr kipirulása (hőhullámszerű bőrpír)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Megnövekedett eozinofil sejtszám (a fehérvérsejtek egy típusa)
- A szemhéjszélek gyulladása (blefaritisz)
- Száraz szem

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost, vagy a gyógyszerészt, vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ojemda-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható/Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket. A szuszpenziót az elkészítést követő 15 percen belül fel kell használni.

Ne használja az Ojemda 25 mg/ml-es belsőleges szuszpenzióhoz való port, ha a kupak alatti biztonsági fólia sérült vagy hiányzik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerésztét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ojemda?

- Hatóanyaga a tovorafenib. Az elkészítés után a belsőleges szuszpenzióhoz való port tartalmazó üveg 300 mg tovorafenibet tartalmaz 12 ml oldatban (25 mg/ml koncentrációban).
- Egyéb összetevők: kopovidon, mikrokristályos cellulóz, mannit (E421), nátrium-lauril-szulfát, szimetikon, maltodextrin, kolloid vízmentes szilícium-dioxid, szukralózpor, mesterséges eperíz (maltodextrint, triacetint és mesterséges aromát tartalmaz).

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 100 mg filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentesnek” tekinthető.

Milyen az Ojemda külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ojemda 25 mg/ml, belsőleges szuszpenzióhoz való por fehér vagy törtfehér színű, átlátszó

üvegpalackban. A csomagolás tartalmaz még egy, az üvegbe helyezhető adagolóadaptert és egy 20 ml-es, szájon át történő adagolásra szolgáló fecskendő. Az elkészített, eperízú Ojemda szuszpenzió minden milliliterje 25 mg tovorafenibet tartalmaz. Az elkészítés után egy üveg 300 mg tovorafenibet tartalmaz 12 ml térfogatban (25 mg/ml koncentrációban).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franciaország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Tél: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.


Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>)

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ**Olvassa el először a Betegtájékoztatót, mielőtt elolvassa ezt a Használati útmutatót.**

Ez a Használati útmutató fontos információkat tartalmaz arról, hogyan kell az Ojemda 25 mg/ml belsőleges szuszpenzióhoz való port előkészíteni, kimérni és beadni.

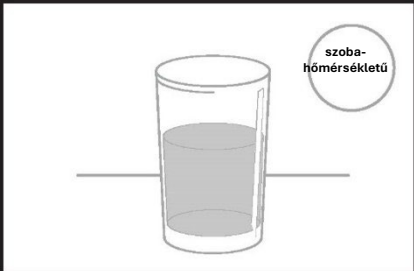
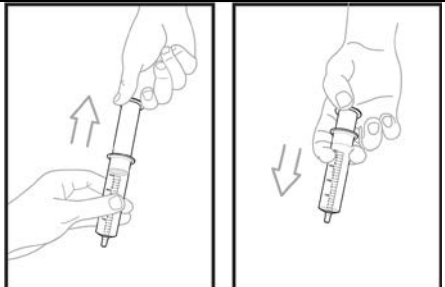
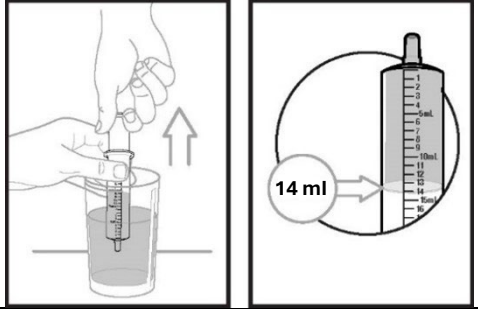
- Olvassa el figyelmesen ezt a Használati útmutatót, mielőtt először készíti el, méri ki és adja be az Ojemda-t, valamint minden alkalommal, amikor új adagot alkalmaz, mivel új információk is szerepelhetnek benne. Ez az útmutató nem helyettesíti a kezelőorvossal folytatott beszélgetést gyermeke kezeléséről vagy egészségi állapotáról.
- A kezelőorvos vagy a gyógyszerész fogja Önnek megmutatni, hogyan kell az Ojemda-t helyesen előkészíteni, kimérni és beadni. Forduljon hozzájuk, ha bármilyen kérdése van.
- Az Ojemda-t pontosan az orvos utasítása szerint adja be.
- Az Ojemda-t olyan dobozban kapja meg, amely egy port tartalmazó üveget, egy 20 ml-es szájon át történő adagolásra szolgáló fecskendő és egy üvegbe helyezhető adagolóadaptert tartalmaz. Ha ezek közül bármelyik hiányzik, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A palack anyaga üveg. Ne használja az üvegpalackot, ha az eltört vagy megsérült. Ne használja az Ojemda-t, ha a kupak alatti biztonsági zár sérült vagy hiányzik. Forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez új üvegpalackért.
- Ne használja az Ojemda-t a lejáratí idő után, amely a palackon és a dobozon a „Felhasználható/Felh.:” jelölés után található. Ha a lejáratí idő már elmúlt, kérje ki gyógyszerésze tanácsát.
- Az Ojemda elkészítéséhez csak szobahőmérsékletű vizet használjon.
- Minden adagot a gyógyszer elkészítését követő **15 percen belül be kell adni.**
- Minden Ojemda palack, adagolóadapter és fecskendő **csak egyszer használható.**
- A palackot, az adagolóadaptert és a fecskendőt tartsa gyermekektől elzárva.

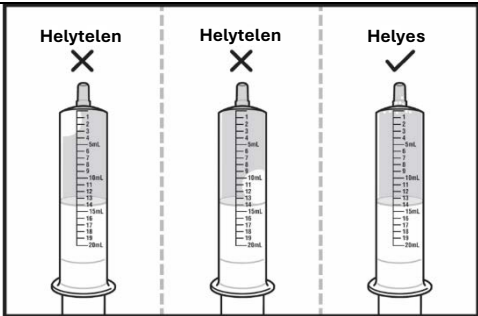

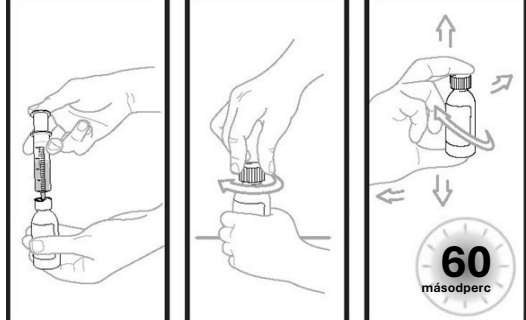
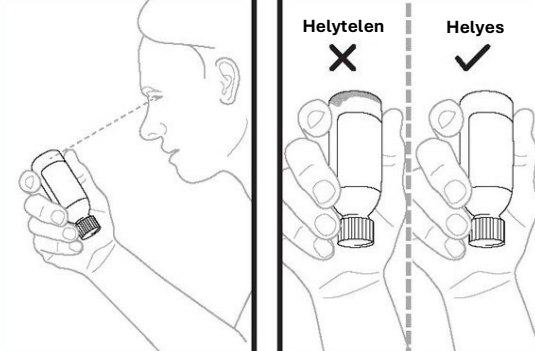

Készítse elő a következő kellékeket:	
A doboz tartalmát:  <p>üveg kupakkal üveg - adapter 20 ml-es adagolófecskendő</p> <p>Dugattyú Henger Hegy</p>	Amit a doboz nem tartalmaz: <ul style="list-style-type: none"> • 1 tiszta, üres poharat • szobahőmérsékletű vizet (15-30°C) • ENFit fecskendőt és ENFit adaptert (ha az Ojemda belsőleges szuszpenziót szondán keresztül veszi be vagy adja be)

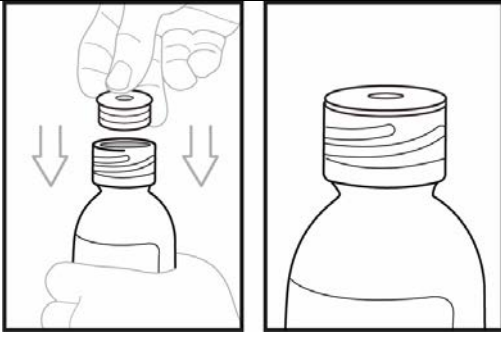
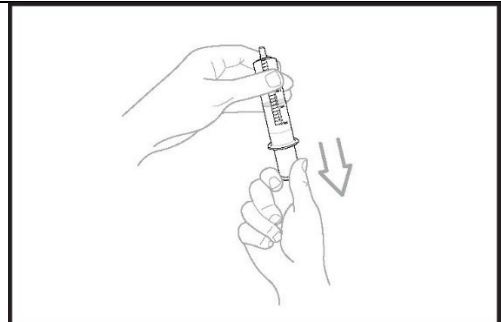
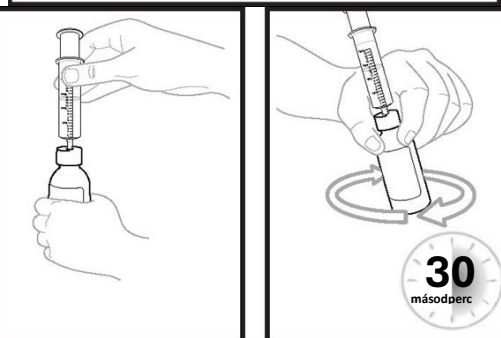
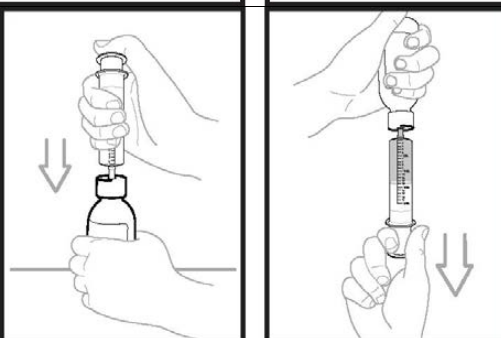
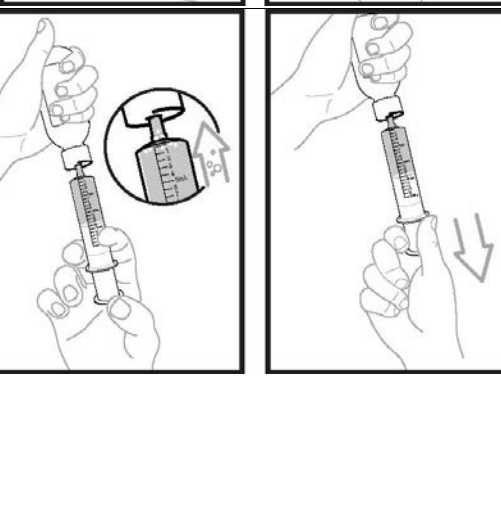
Mindig a mellékelt, szájon át történő adagolásra szolgáló fecskendőt használja, hogy a felírt adagot pontosan kimérje. A 20 ml-es adagolófecskendőn található jelölések segítenek abban, hogy az Ojemda előírt adagját pontosan kimérje. A fecskendő hengerén milliliterben (ml) megadott beosztások találhatók.

Megjegyzés: Az Ojemda előírt adagjának elkészítéséhez előfordulhat, hogy 2 üveg port kell előkészíteni. Ha 2 üveg szükséges:

- o minden üveghez pontosan 14 ml szobahőmérsékletű vizet kell hozzáadni, és
 - o először készítse el és adja be az Ojemda adagot az első üvegből, majd ismétlje meg ugyanazokat a lépéseket a második üveggel.
- Az Ojemda beadása történhet szájon át a 20 ml-es adagolófecskendő segítségével, vagy **legalább** 12 French méretű szondán keresztül, ENFit-fecskendővel.
 - Ha az Ojemda-t **szájon át** adja be, kövesse az A) szakasz 1–19. lépéseit.
 - Ha az Ojemda-t **tápszondán keresztül** adja be, kövesse a B) szakasz 20–25. lépéseit.

A) SZAKASZ: BEADÁS SZÁJON ÁT ALKALMAZOTT FECSKENDŐVEL	
1. lépés: Mossa meg és szárítsa meg a kezét, mielőtt előkészíti, kiméri és beadja az Ojemda adagot.	
2. lépés: Helyezze az eszközöket egy tiszta, sík munkafelületre.	
3. lépés: Töltsön meg félig egy poharat szobahőmérsékletű (15-30°C -os) vízzel. Ne használjon hideg vizet.	
4. lépés: Távolítsa el a levegőt az adagolófecskendőből. Húzza ki teljesen a dugattyút, majd tolja vissza ütközésig. Ez segít eltávolítani a levegőt a fecskendő belsejéből.	
5. lépés: Helyezze a fecskendő végét a vízbe. Húzza vissza a dugattyút, és szívjon fel 14 ml vizet a fecskendőbe.	

<p>6. lépés: Vegye ki a fecskendőt a pohárból. Fordítsa a fecskendőt felfelé, és ellenőrizze, hogy vannak-e benne légbuborékok. Ha nagy légbuborékok láthatók, nyomja vissza a vizet a pohárba, majd húzza fel ismét a dugattyút a 14 ml-es jelig. Ismételje a 6. lépést mindaddig, amíg már nincsenek nagy légbuborékok a fecskendőben. Kisebb buborékok megengedhetők.</p> <p>Tegye félre a fecskendőt.</p>	
<p>7. lépés: Nyissa ki a port tartalmazó üveget: nyomja le határozottan a kupakot, és balra (az óramutató járásával ellentétesen) csavarja le.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne dobja el a kupakot. • Távolítsa el a biztonsági zárófóliát. <p>Ne használja az üveget, ha a zárófólia sérült vagy hiányzik. Ha a zárófólia sérült, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.</p>	
<p>8. lépés: Helyezze a fecskendő végét az üveg nyílásába, és pontosan 14 ml vizet fecskendezzen bele.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegye ki az üres fecskendőt, és tegye félre. • Azonnal zárja vissza az üveget: nyomja le a kupakot, miközben jobbra (az óramutató járásával megegyezően) elforgatja. • Rázza az üveget 60 másodpercig minden irányba. 	
<p>9. lépés: Fordítsa fejjel lefelé az üveget, és ellenőrizze, maradt-e por a falán.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha még lát port az üveg falán, rázza további 15 másodpercig, amíg már nem látható por. • Ne rázza az üveget összesen 2 percnél tovább. • Ellenőrizze, hogy nem látható már por. • Ha még mindig lát port az üvegben, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez, és kérjen új üveget. 	
<p>10. lépés: Fordítsa fejjel lefelé az üveget, majd 30 másodpercig lassan, körkörös mozgassa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Helyezze az üveget egy tiszta, sík felületre. • Távolítsa el a kupakot, és ellenőrizze, hogy nem ragadtak-e szilárd részecskék az üveg nyakába. • Ha lát szilárd részecskék az üveg nyakában, zárja vissza, fordítsa fejjel lefelé, és forgassa további 15 másodpercig. • Ezután hagyja az üveget 60 másodpercig állni, hogy a hab nagy része leülepedjen. <p>Megjegyzés: Az üvegben lévő hab csökkenti az Ojemma belsőleges szuszpenzió mennyiségét.</p>	

<p>11. lépés: Nyissa ki az üveget: finoman nyomja le a kupakot, és csavarja balra (az óramutató járásával ellentétesen). Ne dobja el a kupakot.</p> <p>Nyomja határozottan az adagolóadaptert az üveg nyílásába, Helyezze be az adaptert az üvegbe úgy, hogy szorosan az üveg tetejébe nyomja. Az adapter felső szélének egy szintbe kell kerülnie az üveg peremével.</p> <p>Miután behelyezte, ne távolítsa el az adaptert.</p>	
<p>12. lépés: Ellenőrizze a kezelőorvos által előírt milliliterben (ml) adagot. Vegye kézbe ismét az adagolófecskendőt. Minden jelölés 1 ml-nek felel meg. Húzza hátra a dugattyút addig, amíg az előírt adag jelöléséig ér. Például: ha az előírt adag 12 ml, húzza a dugattyút a 12 ml-es jelölésig.</p>	
<p>13. lépés: Helyezze a fecskendő végét az üveg adapterébe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A fecskendő vége pontos illeszkedéssel csatlakozzon az adapter nyílásába. • Tartsa az adagolófecskendőt az üveghez csatlakoztatva, és 30 másodpercig forgassa az üveget, hogy a szuszpenzió jól elkeveredjen. 	
<p>14. lépés: Fecskendezze vissza a levegőt az adagolófecskendőből az üvegbe. Tartsa a fecskendőt a helyén, majd fordítsa fejfelé lefelé az üveget. Az előírt adag kiméréséhez tartsa az adagolófecskendő hegyét felfelé, és húzza lefelé a dugattyút, amíg a dugattyú teteje egy vonalba nem kerül a milliliterben előírt adag jelöléssel.</p>	
<p>15. lépés: A fecskendő még mindig az üvegben legyen. Ha légbuborékokat lát, óvatosan nyomja vissza az Ojemda-t az üvegbe, majd húzza vissza ismét a dugattyút az előírt adagig. Ismétlje a 15. lépést mindaddig, amíg alig vagy egyáltalán nincs buborék, illetve ha téves mennyiséget szívott fel a fecskendővel.</p> <p>Megjegyzés: Egy elkészített üvegből legfeljebb 12 ml Ojemda használható fel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha az előírt adag több mint 12 ml (300 mg), ossza el megközelítőleg egyenlően a két elkészített üveg között. • Például: ha az adag 13 ml, szívjon fel 6 ml-t az első előkészített üvegből, és 7 ml-t a másodikból. 	

16. lépés: Hagyja az adagolófecskendő hegyét a palack adapterében, és óvatosan fordítsa vissza a palackot. Helyezze az üveget ismét sík munkafelületre. Óvatosan, egyenesen felfelé húzva lassan távolítsa el az adagolófecskendő hegyét a palack adapterből. Ne fogja az adagolófecskendőt a dugattyúnál fogva, mert a dugattyú kieshet.



17. lépés: Ellenőrizze ismét, hogy az az orális adagolófecskendő dugattyújának felső szélé pontosan a felírt adagolási térfogatnak (ml) megfelelő milliliter (ml) jelölésnél van-e. Ha a kimért mennyiség nem egyezik az előírt adaggal, ismételje meg a **15–17. lépéseket**.

Ha az Ojemda adagot **száján át adja be, folytassa a 18. lépéssel**.

Ha az Ojemda adagot tápszondán keresztül adja be, lépjen tovább a **B) szakaszra**.

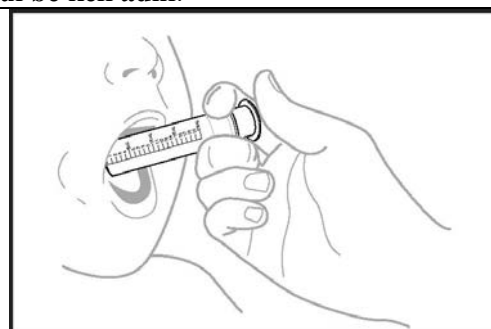
Az Ojemda-t az elkészítéstől számított **15 percen belül be kell adni**.

18. lépés: Gyermek ültető helyzetben legyen az Ojemda adag bevételekor vagy beadásakor. Helyezze a fecskendő végét a szájüregbe, az egyik belső oldalához.

- Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a gyógyszer lassan a szájba áramoljon.
- **Ne** nyomja meg hirtelen vagy erősen a dugattyút, mert ez fulladást okozhat.
- Hagyja, hogy a gyermek nyeljen, miközben kapja az Ojemda-t. A beadás után azonnal ihat folyadékot a gyermek.
- Győződjön meg róla, hogy a teljes előírt adagot beadta.
- Ha az előírt adag elkészítéséhez 2 üveg Ojemda szükséges, ismételje meg:

A) szakasz 1–18. lépéseit a második üveggel.

- Dobja ki az elkészített Ojemda belsőleges szuszpenziót, ha nem adják be 15 percen belül.



19. lépés: Lásd a C) szakaszt az útmutatóban: „Hogyan kell kidobni a felhasznált, lejárt vagy fel nem használt Ojemda üvegeket és adagolófecskendőket.”

B) SZAKASZ: BEADÁS TÁPSZONDÁN KERESZTÜL

Mielőtt az Ojemda **belsőleges szuszpenziót** tápszondán keresztül beadná, olvassa el az alábbiakat, és beszéljen a gyermek kezelőorvosával, mielőtt a **20. lépésre** továbblépne:

- Az Ojemda **beadható tápszondán keresztül**, a kezelőorvos utasítása szerint.
- Kizárólag **legalább 12 French méretű** tápszondát használjon.
- Mindig a dobozban található **20 ml-es adagolófecskendőt** használja az Ojemda minden adagjának elkészítéséhez az üvegben.
- Mindig **20 ml-es ENFit-fecskendőt és ENFit-adaptert (ezek nem találhatók a dobozban) használjon az Ojemda adagjának kiméréséhez és tápszondán keresztül való beadásához.**

20. lépés: A gyártó utasításai szerint **öblítse át a tápszondát**, mielőtt beadja az Ojemda adagot.

21. lépés:

Kövesse az **A) szakasz 1–11. lépéseit** az Ojemda 20 ml-es adagolófecskendő segítségével történő elkészítéséhez.

Ezután kövesse az **A) szakasz 12–17. lépéseit**, hogy a gyermek adagját **ENFit-fecskendővel és ENFit-adapterrel** felszívja.

22. lépés: Csatlakoztassa az **Ojemda-t tartalmazó 20 ml-es ENFit-fecskendőt** a tápszondához.

23. lépés: Egyenletes nyomással nyomja le a dugattyút, hogy az Ojemda teljes adagja a tápszondán keresztül bejusson.

24. lépés: Az Ojemda minden adagjának beadása után öblítse át a tápszondát a gyártó utasításai szerint. Ha 2 üveg szükséges, ismétlje meg a **21. lépést**, és azonnal adja be a fennmaradó adagot.

25. lépés: Lásd a **C) szakaszt** az útmutatóban: *„Hogyan kell kidobni a felhasznált, lejárt vagy fel nem használt Ojemda üvegeket és adagolófecskendőket.”*

C) szakasz: Hogyan kell kidobni a felhasznált, lejárt vagy fel nem használt Ojemda üvegeket és adagolófecskendőket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés (EPAR) bővebben kifejti.