

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir

1. HEITI LYFS

Ojemda 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af tovorafenibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugular, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur (16 mm að lengd og 9 mm að breidd) merktar með „100“ á annarri hliðinni og „D101“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ojemda er ætlað til einlyfjameðferðar hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, með tróðæxli af lágri gráðu hjá börnum (peadiatric low-grade glioma, LGG) með BRAF -samruna eða -umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu, sem hefur versnað eftir eina eða fleiri fyrri altækar meðferðir (sjá upplýsingar um val á sjúklingum út frá lífmerkjum í kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með tovorafenibi skal hafin af og vera undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Val á sjúklingum

Áður en meðferð með tovorafenibi hefst skal staðfest að sjúklingurinn sé með BRAF -samruna eða -umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu, með til þess ætluðum CE-merktum búnaði til *in vitro* greiningar (*in vitro* diagnostic, IVD). Ef CE-merktur IVD búnaður er ekki tiltækur skal staðfesta BRAF-samruna eða -umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu með öðru gilduðu prófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af tovorafenibi miðað við líkamsyfirborð (body surface area, BSA) er 380 mg/m² einu sinni í viku. Ráðlagður hámarksskammtur er 600 mg einu sinni í viku (sjá töflu 1).

Gefa má Ojemda í töflu með hraðri losun (sjá töflu 1) eða sem mixtúru, dreifu (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir 25 mg/ml tovorafenib mixtúrduft, dreifu).

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með minna líkamsyfirborð en 0,3 m² hefur ekki verið staðfestur.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur miðað við líkamsyfirborð

Líkamsyfirborð	Ráðlagður skammtur (einu sinni í viku)
0,30-0,89 m ²	Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib mixtúrduft, dreifu
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Lengd meðferðar

Halda skal meðferð með tovorafenibi áfram einu sinni í viku þar til sjúkdómur versnar, klínískur ávinningur næst ekki lengur eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

Ef skammtar gleymast eða eru teknir síðar

Ef 3 dagar eða færri hafa liðið frá því að skammtur gleymdist skal taka hann eins fljótt og hægt er og næsti skammtur tekinn á áætluðum degi.

Ef fleiri en 3 dagar hafa liðið frá því að skammtur gleymdist skal sleppa honum og næsti skammtur tekinn á áætluðum degi.

Að minnsta kosti 4 dagar þurfa að líða á milli skammta.

Uppköst

Ef kastað er upp strax eftir að skammtur er tekinn skal taka annan skammt.

Skammtabreytingar

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að grípa til skammtalækkunar, meðferðarhlés eða meðferðarstöðvunar.

Leiðbeiningar um ráðlagða skammtaminnkun vegna aukaverkana tovorafenibs koma fram í töflu 2.

Tafla 2. Ráðlögð skammtaminnkun vegna aukaverkana

Líkamsyfirborð	Fyrsta skammtaminnkun	Önnur skammaminnkun
0,30-1,12 m ²	Gefið mixtúru, dreifu einu sinni í viku (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib mixtúrduft, dreifu)	Gefið mixtúru, dreifu einu sinni í viku (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib mixtúrduft, dreifu)
1,13-1,39 m ²	400 mg einu sinni í viku	Gefið mixtúru, dreifu einu sinni í viku (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib mixtúrduft, dreifu)
≥ 1,40 m ²	500 mg einu sinni í viku	400 mg einu sinni í viku

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana tovorafenibs eru í töflu 3.

Tafla 3: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Alvarleiki aukaverkana ^a	Skammtabreyting ^b
<i>Blæðingar og blæðing innan æxlis</i>	
- Óbærilegar 2. stigs 3. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
Fyrsta tilvik 4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
Endurtekið 4. stigs	Meðferð endanlega hætt.
<i>Eituráhrif á húð, þar á meðal ljósnæmisviðbrögð</i>	
- Óbærilegar 2. stigs 3. eða 4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
<i>Lifrartengd tilvik</i>	
3. stigs ASAT eða ALAT 3. stigs gallrauði	Gerið hlé á meðferð. Ef ástand batnar og nær stigi ≤ 2 eða upphafsgildi hefjið þá meðferð að nýju eins og hér segir: - Ef óeðlilegar rannsóknarniðurstöður ganga til baka innan 8 daga, hefjið þá meðferð að nýju á sama skammti. - Ef óeðlilegar rannsóknarniðurstöður ganga ekki til baka innan 8 daga hefjið þá meðferð að nýju á minni skammti.
Fyrsta tilvik 4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
Endurtekið 4. stigs	Meðferð endanlega hætt.
<i>Aðrar aukaverkanir</i>	
- Óbærilegar 2. stigs 3. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.

^a Almenn hugtakaviðmið Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfa 5.0.

^b Sjá töflu 2 varðandi ráðlagða skammtaminnkun.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem eru með væg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $\leq$ efri mörk eðlilegra gilda [ULN] og aspartat amínótransferasi (ASAT) $>$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði $> 1x$ til $1,5x$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er). Notkun tovorafenibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með miðlungsmikil frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $> 1,5x$ til $3x$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) eða veruleg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $> 3x$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal náið með sjúklingum með miðlungsmikil eða veruleg frávik í lifrarprófum meðan á meðferð með tovorafenibi stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 30$ ml/mín/1,73 m², reiknað með Schwartz-formúlu eða MDRD-formúlu). Notkun tovorafenibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 5.2).

Börn

Klínísk reynsla af notkun tovorafenibs hjá börnum er takmörkuð, einkum hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til 2 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tovorafenibs hjá börnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ojemda er ætlað til inntöku.

Töflurnar skal gleypa heilar með vatni, ekki má tyggja þær, skera eða mylja.

Ojemda má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2) og taka skal lyfið á áætluðum tíma einu sinni í viku. Notkun Ojemda fyrir börn skal vera undir eftirliti fullorðinna.

Filmuhúðuðu töflurnar og mixtúrduft, dreifu má nota jöfnum höndum (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib mixtúrduft, dreifu). Sjúklingar sem geta ekki kyngt eða eru með líkamsyfirborð minna en 0,9 m² skulu nota mixtúru, dreifu (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib mixtúrduft, dreifu).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing innan æxlis

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um blæðingar innan æxlis (þ.m.t. æxlisblæðing og blæðing í æxli innan höfuðkúpu) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi (sjá kafla 4.8).

Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hættu á blæðingu innan æxlis meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Hætta á æxlisblæðingu getur aukist með samhliðanotkun segavarnarlyfja og blóðflöguhemjandi lyfja. Fylgjast skal reglulega með teiknum og einkennum um blæðingar og framkvæma klínískt mat eftir þörfum. Tilvik um blæðingar skal meðhöndla með skammtahléi eða meðferðarstöðvun (sjá kafla 4.2).

Önnur tilvik um blæðingar

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um blæðingar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi. Ef blæðing kemur fram skal meðhöndla sjúkling samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hættuna á blæðingum meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Hætta á blæðingum getur aukist með samhliðanotkun segavarnarlyfja og blóðflöguhemjandi lyfja. Fylgjast skal reglulega með teiknum og einkennum um blæðingar og framkvæma klínískt mat eftir þörfum. Tilvik um blæðingar skal meðhöndla með skammtahléi, skammtaminnkun eða meðferðarstöðvun (sjá kafla 4.2).

Áhrif á vöxt

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um skertan vaxtarhraða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um að meðferð með tovorafenibi getur haft áhrif á vöxt. Fylgjast skal með vexti og þroska áður en meðferð hefst, reglulega meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð með tovorafenibi lýkur.

Lifartengd tilvik

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um lifartengd tilvik hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi, einkum hækkun á alanín aminótransferasa (ALAT), aspartat aminótransferasa (ASAT) og gallrauða (sjá kafla 4.8). Framkvæma skal lifrarpróf, þar á meðal mælingar á ASAT, ALAT og gallrauða áður en meðferð hefst, einum mánuði eftir að meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Gera skal hlé á meðferð og hefja hana að nýju með sama eða lægri skammti ef ástand batnar eða hætta meðferð endanlega eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er (sjá kafla 4.2).

Eituráhrif á húð, þar á meðal ljósnæmisviðbrögð

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um útbrot, þar á meðal ljósnæmisviðbrögð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til nýrra eða versnandi húðviðbragða. Leita skal ráðgjafar húðsjúkdómalæknis og íhuga stuðningsmeðferð eftir því sem klínískt á við. Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hættu á útbrotum og ljósnæmisviðbrögðum meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Mælt er með því að gera varúðarráðstafanir varðandi útfjólubláa geislun, svo sem að nota sólarvarvörn (SPF $\geq$ 50), sólgleraugu og/eða hlífðarfatnað meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Gera skal hlé á meðferð, hefja meðferð að nýju á lægri skammti eða hætta meðferð endanlega eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8).

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir karla og kvenna

Áður en meðferð hefst hjá konum sem geta orðið þungaðar skal veita viðeigandi ráðleggingar um notkun örugggra getnaðarvarna. Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormóna, svo sem sæðishindrandi getnaðarvörn, meðan á meðferð stendur og í 28 daga eftir síðasta skammt af tovorafenibi (sjá kafla 4.5 og kafla 4.6). Karlmenn sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður skulu nota smökk og öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með tovorafenibi stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Æxli tengd taugatrefjaæxlageri af gerð I (neurofibromatosis type I, NF1)

Samkvæmt forklínískum gögnum úr NF1-líkönum án BRAF-breytinga getur tovorafenib hugsanlega örvað æxlisvöxt hjá sjúklingum með æxli tengd taugatrefjaæxlageri af gerð I (sjá kafla 5.3). Staðfesta skal BRAF-breytingar áður en meðferð með tovorafenibi hefst.

Nátríummagn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á tovorafenib

Tovorafenib er hvarfefni umbrotsensímsins CYP2C8.

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP2C8-hemlar

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP2C8 hemlar eru taldir auka útsetningu fyrir tovorafenibi, byggt á þekkingu á brothvarfi lyfsins, sem getur aukið hættu á aukaverkunum tovorafenibs (sjá kafla 5.2). Forðast skal samhliða gjöf tovorafenibs og öflugra eða miðlungsöflugra CYP2C8-hemla (t.d. gemfibrozils).

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP2C8-örvar

Öflugir eða miðlungsöflugir örvar eru taldir minnka útsetningu fyrir tovorafenibi, byggt á þekkingu á brothvarfi lyfsins, sem getur dregið úr verkun tovorafenibs (sjá kafla 5.2). Forðast skal samhliða gjöf tovorafenibs og öflugra eða miðlungsöflugra CYP2C8-örva (t.d. karbamazepíns).

Áhrif tovorafenibs á önnur lyf

CYP3A-hvarfefni

Tovorafenib er CYP3A-örvi. Búast má við að samhliða gjöf tovorafenibs dragi úr útsetningu tiltekinna CYP3A-hvarfefna sem getur dregið úr virkni þessara hvarfefna (sjá kafla 5.2). Forðast skal samhliða notkun tovorafenibs og tiltekinna CYP3A-hvarfefna (t.d. tacrolímus) þar sem lítilsháttar breytingar á þéttni geta leitt til alvarlegs meðferðarbrests. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal hafa eftirlit með minnkaðri virkni nema annað sé ráðlagt í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CYP3A-hvarfefni.

Samhliða notkun tovorafenibs og hormónagetnaðarvarna (CYP3A-hvarfefni) getur gert hormónagetnaðarvarnir óvirkar (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.2). Forðast skal samhliða notkun hormónagetnaðarvarna og tovorafenibs. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal nota örugga getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna til viðbótar meðan á samhliða notkun stendur og í 28 daga eftir að meðferð með tovorafenibi lýkur.

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 hvarfefni

Gögn úr *in vitro* rannsóknum gefa til kynna að tovorafenib geti mögulega örvað CYP1A2 og CYP2B6 og hamlað CYP2C8 og CYP2C9. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Mælt er með viðeigandi eftirliti þegar tovorafenib er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Hvarfefni flutningspróteina

Gögn úr *in vitro* rannsóknum gefa til kynna að tovorafenib geti mögulega hamlað BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1, klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Mælt er með viðeigandi eftirliti þegar tovorafenib er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningspróteina.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Konur sem geta orðið þungaðar skulu gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með tovorafenibi er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tovorafenibi stendur og í 28 daga eftir að meðferð lýkur. Tovorafenib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna.

Nota skal örugga getnaðarvörn án hormóna eins og sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5). Karlmennt sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður skulu nota smokka og öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með tovorafeníbi stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tovorafeníbs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal gefa þunguðum konum tovorafeníb nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Upplýsa skal þungaðar konur um þá hættu sem fósturin kann að vera búin. Ef kona verður þunguð meðan hún tekur tovorafeníb skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort tovorafeníb skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Því skal hætta brjóstagjöf meðan á meðferð með tovorafeníbi stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif tovorafeníbs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarrannsóknir benda til þess að tovorafeníb geti haft áhrif á frjósemi kvenna og karla sem geta verið óafturkræf (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tovorafeníb hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur tovorafeníbs við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar og hreyfi- og skilvitlegrar færni. Benda skal sjúklingum á að tovorafeníb geti mögulega valdið þreytu sem getur haft áhrif á þessar athafnir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggissnið tovorafeníbs byggist á uppsöfnuðum gögnum frá 137 sjúklingum, 6 mánaða og eldri, með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum með breytingu í BRAF sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð í klínískri rannsókn (FIREFLY- 1-rannsóknin, armur 1 og 2). Miðgildi meðferðarlengdar var 22,5 mánuðir (á bilinu 0,7 til 32,1 mánuðir). Öryggisþýðið var samsett af sjúklingum þar sem miðgildi aldurs var 9 ár (á bilinu 1 til 24 ára), 3 (2%) sjúklingar voru á bilinu 6 mánaða til < 2 ára gamlir, 93 (68%) sjúklingar voru 2 ára til < 12 ára gamlir og 41 (30%) sjúklingar voru > 12 ára gamlir. Algengustu aukaverkanirnar, flokkaðar eftir einstökum MedDRA kjörhugtökum, voru breyting á háralit (77,4%), hækkun á kreatínínasa í blóði (62%), þreyta (60,6%), blóðleysi (60,6%), uppköst (56,2%), blóðfosfatlækkun (52,6%), höfuðverkur (52,6%), dröfnuörðuútbrot (50,4%), hiti (46,7%), vaxtarskerðing (43,1%), húðþurrkur (40,9%), hækkun á aspartat amínótransferasa (38,0%), hækkun á laktatdehýdrógenasa í blóði (38,0%), ógleði (37,2%), hægðartregða (36,5%), sýking í efri hluta öndunarvegna (35,8%), húðbólga sem lýkist þrymlabólum (34,3%), blóðnasir (32,1%), minnkuð matarlyst (29,9%) og naglagerðisbólga (29,9%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru vaxtarskerðing (6,6%), uppköst (6,6%) og æxlisblæðing (5,1%).

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um sem leiddi til skammtaminnkunar tovorafeníbs hjá > 5% sjúklinga var dröfnuörðuútbrot (5,1%). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um sem leiddu til skammtahlés á tovorafeníbi hjá > 5% sjúklinga voru hiti (13,9%), dröfnuörðuútbrot (10,2%), uppköst (10,2%), þreyta (5,8%), ógleði (5,1%), höfuðverkur (5,1%) og hækkun á alanín amínótransferasa (5,1%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með tovorafenibi var endanlega hætt hjá fleiri en einum sjúkling voru vaxtarskerðing (2,9%) og æxlisblæðing (2,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu tovorafenib einlyfjameðferð í FIREFLY-1-rannsókninni (n=137) eru taldar upp í töflu 4. Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4. Aukaverkanir sem greint var frá hjá börnum með tróðæxli af lágrí gráðu (LGG) í FIREFLY-1-rannsókninni (n=137)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarveg, naglgerðisbólga, veirusýking
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blóðleysi ^a
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðalbúmínlækkun, natriúmskortur
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Augu	
Algengar	Hvarmaþroti, augnþurrkur
Æðar	
Mjög algengar	Blæðingar ^b , blæðingar innan æxlis ^c , húðroði
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Uppköst, ógleði, hægðatregða, kviðverkir ^d , munnbólga ^e , niðurgangur ^f
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot ^g , breyting á háralit, húðþurrkur ^h , húðbólga sem líkist þrymlabólum ⁱ , kláði, litabreyting í húð ^j , hárlos, ljósnæmisviðbrögð
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Vaxtarskerðing ^k , verkur í útlimum, vöðvaverkir, liðverkir
Almennar aukaverkanir	
Mjög algengar	Þreyta, hiti, bjúgur ^l
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Lækkun á fosfatgildi í blóðinu ^m , hækkað gildi kreatínínasa í blóði, hækkun á laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkað gildi aspartat amínótransferasa, þyngdartap, hækkuð gildi alanín amínótransferasa, minnkaður fjöldi eítílfrumna, hækkun gallrauða í blóði, minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna.
Algengar	Kyrningafæð
^a Þ.m.t. lækkað gildi blóðrauða ^b Þ.m.t. blóðnasir, mar, blæðingar frá tannholdi, margúll, punktblæðingar, blæðingar frá meltingarvegi, blóðuppköst, blóð í hægðum, blæðingar í neðri hluta meltingarveg, purpuri, innanbastsblæðingar, blæðingar frá leggöngum ^c Þ.m.t. æxlisblæðing, blæðing í æxli innan höfuðkúpu ^d Þ.m.t. verkir í efri hluta kviðarhols ^e Þ.m.t. munnangur, sáramyndun í munni, varabólga, munnvikabólga, sáramyndun í vör ^f Þ.m.t. þarma- og ristilbólga. ^g Þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, exem, roðapotaútbrot, roðaútbrot, nabbaútbrot, grafitrabólúútbrot, húðbólga, lyfjaútbrot, húðflögnun, húðbólga með bólum, útbrot tengd háarsekkjum, dröfnuútbrot, kláðaútbrot, regnbogaróðasótt, blöðruútbrot ^h Þ.m.t. sprungnar varir, varþurrkur, húðþurrkur	

ⁱ Þ.m.t. þrymlabólur

^j Þ.m.t. tapað litarefni í húð, aukið litarefni í húð, minnkað litarefni í húð, fæðingarblettir.

^k Þ.m.t. vaxtarstöðvun

^l Þ.m.t. andlitsbjúgur, þroti í andliti, bjúgur í kringum augu, þroti í augum, útlímabjúgur, þroti í útlímum, bjúgur í vörum, bjúgur í sköpum

^m Þ.m.t. blóðfosfatlækkun

Lýsing á völdum aukaverknum

Blæðing innan æxlis

Í FIREFLY-1-rannsókninni kom fram blæðing innan æxlis (þ.m.t. æxlisblæðing og blæðing í æxli innan höfuðkúpu) hjá 13,9% sjúklinga, 3,6% sjúklinga greindu frá tilvikum sem voru ≥ 3 . stigs, 0,7% sjúklinga greindu frá tilvikum á 5. stigi. Meðferð með tovorafenibi var endanlega hætt vegna tilvika um blæðingu innan æxlis hjá 2,9% sjúklinga. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að fyrstu einkennum var 239,2 dagar (miðgildi: 206 dagar; bil: 23-671 dagar) og meðaltímalengd fyrsta tilviks um blæðingu innan æxlis var 30,8 dagar (miðgildi: 19,5 dagar; bil: 1 dagur til 88 dagar).

Önnur tilvik um blæðingar

Í FIREFLY-1-rannsókninni komu önnur tilvik um blæðingar fram hjá 40,1% barna, tilvik sem voru ≥ 3 . stigs komu fram hjá 2,2%. Greint var frá algengasta blæðingartilvikinu (blóðnasir) hjá 32,1% sjúklinga og var meirihluti tilvika á 1. stigi, einn sjúklingur var með blóðnasir á 3. stigi. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að fyrstu einkennum var 124,5 dagar (miðgildi: 77 dagar; bil: 4 dagar - 617 dagar) og meðaltímalengd fyrsta tilviks um blæðingu innan æxlis var 78,1 dagar (miðgildi: 9 dagar; bil: 1 dagur - 428 dagar).

Vaxtarskerðing

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi í allt að 24 mánuði sást lækkun á Z-stigum fyrir hæð frá upphafsgildi samanborið við viðmiðunargildi eftir aldri og kyni en búast má við breyttum vaxtarhraða barna með tróðæxli af lágrí gráðu samanborið við börn sem ekki eru með krabbamein. Í FIREFLY-1-rannsókninni var greint frá vaxtarskerðingu hjá 44,5% sjúklinga 18 ára og yngri. Vaxtarskerðing leiddi til skammtahlés hjá 5,1% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 2,2% sjúklinga. Hjá sjúklingum með vaxtarskerðingu sem fóru í röntgenmyndatöku af höndum til að meta aldur beina sáust engar vísbendingar um ótímabæra lokun vaxtalína eða minnkaðan hraða beinöldrunar. Vaxtarskerðing leiddi til þess að meðferð var endanlega hætt hjá 2,9% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fylgt var eftir í kjölfar meðferðarhlés með tovorafenibi kom fram bættur vaxtarhraði og hækkun á Z-stigum.

Lifartengd tilvik

Í FIREFLY-1-rannsókninni var tilkynnt um hækkun á gildum ALAT hjá 24,8% sjúklinga sem voru á tovorafenibi. Hækkað gildi ASAT kom fram hjá 38% sjúklinga sem voru á tovorafenibi. Hækkun á ALAT og ASAT af stigi ≥ 3 sást hjá 5,8% og 2,9% sjúklinga, í sömu röð. Að auki var tilkynnt um aukinn gallrauða hjá 14,6% sjúklinga. Meðallengd tíma þar til ALAT byrjaði að hækka voru 215,3 dagar (á bilinu 1 - 672 dagar), 123,4 dagar þar til gildi ASAT byrjaði að hækka (á bilinu 12 - 813 dagar) og meðaltími þar til gallrauði byrjaði að aukast voru 79,6 dagar (á bilinu 13 - 645 dagar). Hækkað gildi ALAT leiddi til skammtahlés hjá 5,1% sjúklinga og voru skammtar lækkaðir hjá 1,5% sjúklinga. Hækkað gildi ASAT leiddi til skammtahlés hjá 2,9% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 0,7% sjúklinga. Aukinn gallrauði sem leiddi til skammtahlés kom fram hjá 0,7% sjúklinga, ekki þurfti að minnka skammta hjá neinum sjúklingi.

Hækkað gildi kreatínínasa í blóði

Í FIREFLY-1-rannsókninni greindu 62% sjúklinga frá tilvikum um hækkað gildi kreatínínasa í blóði. 12,4% sjúklinga greindu frá tilvikum á stigi ≥ 3 . Ekkert tilvik var alvarlegt. Af þeim sem tilkynntu hækkað gildi kreatínínasa í blóði greindi meirihluti (61,2%) frá slíkum tilvikum á fyrstu fjórum vikum meðferðar með tovorafenibi. Sumir fengu nokkur tilvik. Hækkað gildi kreatínínasa í blóði leiddi til skammtahlés hjá 3,6% sjúklinga. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að fyrstu einkennum var 98,5 dagar (miðgildi: 29 dagar; bil: 4 dagar til 701 dagar). Meðaltímalengd fyrsta tilviks var 238,4 dagar (miðgildi: 122 dagar; bil: 8- 926 dagar).

Blóðleysi

Í FIREFLY-1-rannsókninni var greint frá blóðleysi hjá 1,3% sjúklinga. 13.1% sjúklinga greindu frá tilvikum um blóðleysi á stigi ≥ 3 . Meirihluti þessara sjúklinga (54,8%) greindu frá tilvikum um blóðleysi innan 60 daga frá upphafi meðferðar með tovorafenibi. Einn sjúklingur upplifði alvarlegt tilvik. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis, 2,2% sjúklinga greindu frá blóðleysi sem leiddi til skammtahlés eða skömmtum breytt. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að fyrstu einkennum var 107,4 dagar (miðgildi: 57 dagar, bil: 8 dagar -737 dagar). Meðaltímalengt fyrsta tilviks um blóðleysi var 207,1 dagar (miðgildi: 89,5 dagar; bil: 1 dagur-826 dagar).

Eituráhrif á húð, þ.m.t. ljósnæmi

Í FIREFLY-1-rannsókninni komu útbrot fram hjá 83,2% sjúklinga. Flest tilvik voru væg, greint var frá tilvikum á stigi ≥ 3 hjá 12,4% sjúklinga. Útbrot leiddu til skammtahlés hjá 16,1% sjúklinga og voru skammtar minnkaðir hjá 8,8% sjúklinga. Einn (0,7%) sjúklingur hætti meðferð vegna kláðaútbrot. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að tilviki um útbrot var 87,6 dagar (miðgildi: 14,5 dagar, bil: 1 dagur-617 dagar). Meðaltímalengd fyrsta tilviks um útbrot var 103 dagar (miðgildi: 43 dagar, bil: 1 dagur-777 dagar). Ljósnæmi kom fram hjá 14,6% sjúklinga, þar á meðal eitt 3.stigs tilvik hjá einum sjúklingi (0,7%) og leiddi til skammtahlés hjá einum sjúklingi (0,7%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun með tovorafenibi. Ef ofskömmun verður skal gera hlé á meðferð með tovorafenibi og veita sjúklingi einkennabundna meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem tovorafenib er mikið bundið plasmapróteinum er ólíklegt að blóðskilun beri árangur við meðferð ofskömmunar með tovorafenibi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, B-Raf-serín-threonín kínasa hemill.
ATC-flokkur: L01EC04

Verkunarháttur

Tovorafenib er sértækur RAF-kínasahemill af tegund II, lítil sameind sem kemst inn í miðtaugakerfið (CNS-penetrant) og hamlar stökkbreyttu BRAF V600E, BRAF af villigerð og CRAF kínasa af villigerð, þ.m.t. RAF-einliðum og -tvíliðum sem og BRAF-samruna, og bælir þannig virkjun boðleiðar fyrir mítógenörvaða próteínkínasa (MAPK-boðleið) (sjá kafla 5.3).

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans

Við ráðlagðan skammt af tovorafenibi, 380 mg/m², til inntöku einu sinni í viku (hámark 600 mg) sást ekki meðaltalsaukning á QT-bili sem var > 20 millisekúndur.

Verkun og öryggi

Verkun tovorafenibs var metin hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, í fjölsetra, opinni, einarma klínískri rannsókn (FIREFLY-1 [armur 1]). Gjaldgengir sjúklingar (n=76), á aldrinum 6 mánaða til 25 ára,

þurftu að vera með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum (paediatric LGG) sem voru endurkomin eða svöruðu ekki meðferð, með virkjandi BRAF-breytingu samkvæmt staðbundnu rannsóknarstofuprófi. Sjúklingar þurftu einnig að hafa a.m.k. eina mælanlega skemmd samkvæmt RANO 2010-viðmiðum. Allir sjúklingarnir höfðu áður fengið a.m.k. eina altæka meðferð og höfðu staðfesta sönnun um versnun samkvæmt myndgreiningu. Sjúklingar með æxli sem báru viðbótar virkjandi sameindabreytingar (t.d. IDH1/2 stökkbreytingar, FGFR stökkbreytingar) eða sjúklingar með staðfesta eða líklega greiningu um taugatrefjaæxlagar af gerð I (NF1) voru útilokaðir úr rannsókninni. Sjúklingar fengu u.þ.b. 420 mg/m² af tovorafeníbi til inntöku einu sinni í viku (bil: 290 til 476 mg/m², 0,76 til 1,25 sinnum ráðlagður skammtur) miðað við líkamsyfirborð, að hámarki 600 mg, þangað til sjúkdómur versnaði, klínískur ávinningur náðist ekki lengur eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Mat var lagt á æxli á 12 vikna fresti.

Megin mælibreyturnar fyrir verkun voru heildarsvörunarhlutfall (overall response rate (ORR)) sjúklinga samkvæmt óháðu mati byggðu á RANO-HGG-viðmiðum (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma criteria) sem var aðalendapunkturinn og RAPNO-LGG-viðmið (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology criteria). Viðbótar mælikvarðar á útkomu varðandi verkun voru tímalengd svörunar, tími fram að svörun, heildarsvörunarhlutfall og lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðu mati byggðu á RANO-LGG-viðmiðum (2011).

Miðgildi aldurs var 8,5 ár (bil: 2 til 21 ár), 14 sjúklingar voru yngri en 6 ára, 42 voru á aldrinum 6 til 12 ára, 15 sjúklingar voru 12 til 16 ára og 6 sjúklingar voru eldri en 16 ára en yngri en 25 ára. 53% sjúklinga voru karlkyns, 61% voru hvítir og 93% voru með Karnofsky/Lansky færnistuðul 80 til 100. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 3 altækar meðferðir (á bilinu 1 til 9), þ.á.m. höfðu 22%, 26%, 21% og 30% sjúklinga fengið 1, 2, 3 og > 3 fyrri altækar meðferðir, í sömu röð. Algengustu fyrri altækar meðferðir voru krabbameinslyfjameðferðir (carboplatin og vincristin). 46 sjúklingar (60%) höfðu áður fengið meðferð með MAP-kínasa boðleiðahemli. Algengustu staðsetningar æxla voru sjóntaugabraut (51%), djúpt í miðlinu heilans (12%), heilastofn (8%), litli heili (7%) og heilahvel (5%). 63 sjúklingar (83%) voru með BRAF-samruna eða -umröðun og 13 sjúklingar (17%) voru með V600-stökkbreytingu.

Miðgildi meðferðarlengdar var 23,7 mánuður (á bilinu: 0,7 til 32,1 mánuðir).

Samkvæmt rannsóknaráætlun gátu sjúklingar einnig tekið valkvætt meðferðarhlé eftir að hafa lokið 26 meðferðarlotum/24 mánaða meðferð, samkvæmt mati rannsakanda. 43% (33/76) sjúklinga tóku meðferðarhlé og 14% (11/76) sjúklinga héldu áfram meðferð. Af þeim sjúklingum sem tóku meðferðarhlé fengu 3 sjúklingar (9,1%) aftur tovorafenib vegna klínískra vísbendinga eða vísbendinga byggða á myndgreiningu um versnun sjúkdóms.

Samkvæmt óháðu mati byggðu á RANO-HGG-viðmiðum var heildarsvörunarhlutfall hjá 69 sjúklingum sem hægt var að meta 71,0% (58,8, 81,3; 95% öryggismörk), þar af voru 23,2% sjúklinga með fulla svörun, 47,8% voru með hlutasvörun og hjá 21,7% var sjúkdómur stöðugur. Miðgildi svörunarlengdar var 19,7 mánuðir (95% öryggisbil: 13,7, NE [ekki hægt að meta]).

Niðurstöður verkunar, byggðar á RAPNO-LGG-viðmiðum, koma fram í töflu 5.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar á grundvelli óháðs mats í FIREFLY-1-rannsókninni (armur 1)

Viðmið um verkun	RAPNO-LGG N=76*
Heildarsvörunarhlutfall (ORR)	
Heildarsvörunarhlutfall (full svörun (CR)+hlutasvörun (PR)+minniháttar svörun (MR)) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Besta heildarsvörun	
Full svörun (CR), n (%)	0 (0)
Hlutasvörun (PR), n (%)	29 (38,2%)
Minniháttar svörun (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stöðugt sjúkdómsástand (SD), n (%)	22 (28,9%)
Versnandi sjúkdómur (PD), n (%)	13 (17,1%)
Tímalengd svörunar (DoR)	
Meðgildi (95% CI) ^b , mánuðir	18,0 (12,0; 22,8)
Hlutfall svörunarlengdar eftir ≥ 12 mánuði (95% CI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
Hlutfall svörunarlengdar eftir ≥ 24 mánuði (95% CI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma, CI = öryggisbil

* A.m.k. ein mælanleg skemmd við upphaf meðferðar samkvæmt viðeigandi myndgreiningarviðmiðum, byggt á RAPNO-LGG-viðmiðum.

^a Byggt á nákvæmu Clopper-Pearson öryggisbili.

^b Byggt á Kaplan-Meier mati

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr FIREFLY-2-rannsókninni á Ojemda hjá einum eða fleiri undirhópum barna fyrir meðferð á tróðæxlum af lágrí gráðu hjá börnum þangað til í júlí 2030 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur tovorafenibs eru settar fram sem meðaltal (CV%) nema annað sé tekið fram. Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf (PK) þýðis er hámarksþéttni (C_{max}) tovorafenibs við stöðugt ástand 6,9 µg/ml (23%) og flatarmál undir tímaþéttni (AUC) er 508 µg klst./ml (31%). Tími til að ná stöðugu ástandi fyrir tovorafenib er 12 dagar (33%). Útsetning fyrir tovorafenibi eykst á skammtaháðan hátt. Engin klínískt marktæk uppsöfnun tovorafenibs á sér stað.

Frásög

Samkvæmt klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var meðgildi (lágmark, hámark) tíma þar til hámarksþéttni í plasma náðist (T_{max}) 3 klukkustundir (1,5; 4 klst.) eftir stakan skammt af töflum eða mixtúru, dreifu.

Áhrif fæðu

Samkvæmt klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sást engar klínískt marktækar breytingar á $C_{\max}$ og AUC tovorafenibs eftir gjöf taflna með fituríkri máltíð (u.þ.b. 859 hitaeiningar, 54% fita) í samanburði við föstu en $T_{\max}$ seinkaði í 6,5 klukkustundir.

Dreifing

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis er dreifingarrúmmál tovorafenibs 60 l/m^2 (23%). Tovorafenib er 97,5% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Tovorafenib binst í miklum mæli við albúmín ($\approx 95\%$) og er miðlungsmikið bundið alfa-1 sýru glýkópróteini (AAG) ($\approx 42\%$).

Umbrot

Tovorafenib er aðallega umbrotið af aldehyð oxídasu og CYP2C8 *in vitro*. Tovorafenib er umbrotið af CYP3A, CYP2C9 og CYP2C19 í litlum mæli.

Rannsóknir á milliverkunum

In vitro rannsóknir

CYP450 ensím: Tovorafenib hamlar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A en hamlar ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP2D6 hugsanlega við klínískt mikilvæga þéttni. Tovorafenib virkjar CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 hugsanlega við klínískt mikilvæga þéttni.

Flutningskerfi: Tovorafenib er ekki hvarfefni viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), P-glýkópróteins (P-gp), OATP1B1 eða OATP1B3. Tovorafenib hefur ekki verið metið sem hvarfefni OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K eða OCT2. Tovorafenib hamlar BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1 hugsanlega við klínískt mikilvæga þéttni.

Brotthvarf

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis er lokahelmingunartími brotthvarfs tovorafenibs u.þ.b. 56 klukkustundir (33%) og greinanleg úthreinsun $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31%). Samkvæmt klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku inn stakan skammt af geislamerktu tovorafenibi endurheimtist 66,1% af heildarskammti í hægðum (8,6% óbreytt) og 28,7% í þvagi (0,2% óbreytt).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tovorafenibs eftir aldri (bil: 1 til 94 ára). $C_{\max}$ og AUC hjá sjúklingum á aldrinum 11 mánaða til 17 ára voru innan þess bils gilda sem sást hjá fullorðnum eftir gjöf sama skammts miðað við líkamsyfirborð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tovorafenibs hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$ reiknað með Schwartz- eða MDRD-formúlu). Tovorafenib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis byggt á lyfjahvarfagögnum úr klínískum rannsóknum sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tovorafenibs hjá sjúklingum með væg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $\leq$ eðlileg efri mörk [ULN] og aspartat aminótransferasi (ASAT) $>$ eðlileg efri mörk eða gallrauði > 1 til $1,5 \times$ eðlileg efri mörk og hvaða gildi ASAT sem er). Tovorafenib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungs mikil frávik í lifrarprófum

(skilgreint sem gallrauði > 1,5x til 3x eðlileg efri mörk og hvaða gildi aspartat amínótransferasa sem er) eða veruleg frávik í lifrarpófum (skilgreint sem heildargallrauði > 3x eðlileg efri mörk og hvaða gildi aspartat amínótransferasa sem er) (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum tovorafenibs eftir kynþætti (hvítir, svartir, asískir).

Kyn

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum tovorafenibs eftir kyni.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Útsetning fyrir tovorafenibi tengist lækkun á Z-stigum hæðar miðað við aldur hjá sjúklingum á barnsaldri. Aukin hætta á hæðarskerðingu miðað við aldur varir á meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Meiri útsetning fyrir tovorafenibi tengist aukinni hættu á aukaverkunum eins og húðútbrotum og hækkun á gildum lifrarsíma (ASAT og ALAT) (sjá kafla 4.8). Tengsl útsetningar og svörunar fyrir heildarsvörunarhlutfall samkvæmt RAPNO-LGG-viðmiðum reyndust ekki klínískt marktæk innan skammtabilsins 290 til 476 mg/m² (0,76-1,25 sinnum ráðlagður skammtur).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í *in vitro* rannsóknum jók tovorafenib fosfórun utanfrumuboðefnistengds kínasa (ERK) við klínískt mikilvæga þéttni í frumum með tap á virkni taugatrefjaæxlagers af gerð I (NF1-LOF) sem bendir til virkunar fremur en hömlunar á MAP kínasa boðleiðinni. Í NF1 erfðabreyttum músalíkönunum af plexiform taugatrefjaæxli án BRAF-breytinga sýndi tovorafenib ekki virkni gegn æxlum (sjá kafla 4.4). Þrátt fyrir að munurinn hafi ekki verið tölfræðilega marktækur þá sást aukning á æxlisrúmmáli hjá 2 af 12 músunum (u.þ.b. 17%).

Í hERG-umbreyttum HEK293 frumum kom fram hömlun á hERG göng sem gefur til kynna mögulega lengingu QT-bils. Hálfur hámarksheftistyrkur var 8,9 µM sem er 32-falt herra en óbundin plasmabéttni við klíníska notkun hjá fullorðnum.

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sást hjá dýrum við útsetningu sem er sambærileg við klínísk útsetningargildi hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Tovorafenib reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna (6 mánaða) rannsókn á erfðabreyttum músunum við útsetningu sem samsvaraði u.þ.b. 0,6-faldri útsetningu (AUC) hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum er tovorafenib ekki talið valda eiturvefnum á erfðafni við klínískt mikilvæga útsetningu.

Í frumrannsókn á þroska fósturvísu og fóstura hjá rottum sást missir heilla gota vegna snemmtækrar fósturvisunar hjá öllum kvendýrum við útsetningu sem var lægri en ráðlagður skammtur hjá mönnum. Þetta olli því að engin fóstur voru tiltæk til frekari skoðunar og skýrir hvers vegna frekari þroskatengdar rannsóknir (lykilrannsóknir á þroska fósturvísu og fóstura og rannsóknir fyrir og eftir got) voru ekki gerðar. Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísu hjá kvenkyns rottum snemma á meðgöngu leiddi tovorafenib til fækkunar meðgangna, gulbúa og lifandi fósturvísu. Einnig fjölgaði fósturlátum eftir bólfestu við skammta sem samsvöruðu allt niður í 0,8-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt samkvæmt AUC.

Í rannsóknum á eiturvefnum eftir endurtekna skammta hjá rottum, sem stóðu yfir í allt að 3 mánuði, voru niðurstöður í tengslum við tovorafenib hjá kvenkyns rottum m.a. afturkræf þykknun í slímhúð legganga, aukin stærð og/eða fjöldi blæðandi gulbúa (corpora haemorrhagica) og blæðingar. Í eggjastökkum sást óafturkræfar blöðrur í eggbúum, fækkun gulbúa og ofvöxtur millivefs við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 0,4-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt samkvæmt AUC. Hjá karlkyns rottum dró tovorafenib úr þyngd eistalyppa og eistna sem tengdist afturkræfri rýrnun í píplum/rýrnun eistna og fækkun sáðfrumna í eistalyppum við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 0,3-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt samkvæmt AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Vatnsfrí kísilkvoða
Kópóvídón
Natríum kroskarmellósi
Magnesíum sterat
Örkristallaður sellulósi

Töfluhúð

Hýprómellósi
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ojemda er í þynnum úr PCTFE sem eru lagskiptar milli pólývinýlklóríðs (PVC) og álfilmu og innihalda 4, 5 eða 6 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur 16, 20 eða 24 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2025/001

EU/1/26/2025/002

EU/1/26/2025/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: DD. mánuður ÁÁÁÁ

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: DD. mánuður ÁÁÁÁ

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir

1. HEITI LYFS

Ojemda 25 mg/ml mixtúrduft, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt glas af Ojemda inniheldur 300 mg af tovorafenibi. Eftir blöndun gefur hvert glas af mixtúru, dreifu 12 ml af tovorafenibi í styrkleikanum 25 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrduft, dreifa.

Hvítt eða beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ojemda er ætlað til einlyfjameðferðar hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum (peadiatric low-grade glioma, LGG) með BRAF -samruna eða -umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu, sem hefur versnað eftir eina eða fleiri fyrri altækar meðferðir (sjá upplýsingar um val á sjúklingum út frá lífmerkjum í kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með tovorafenibi skal hafin af og vera undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Val á sjúklingum

Áður en meðferð með tovorafenibi hefst skal staðfesta að sjúklingurinn sé með BRAF -samruna eða -umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu, með til þess ætluðum CE-merktum búnaði til *in vitro* greiningar (*in vitro* diagnostic, IVD). Ef CE-merktur IVD -búnaður er ekki tiltækur skal staðfesta BRAF-samruna eða -umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu með öðru gilduðu prófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af tovorafenibi miðað við líkamsyfirborð (body surface area, BSA) er 380 mg/m² einu sinni í viku. Ráðlagður hámarksskammtur er 600 mg einu sinni í viku (sjá töflu 1).

Gefa má Ojemda sem mixtúru, dreifu (sjá töflu 1) eða í töflu með hraðri losun (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib 100 mg filmuhúðaðar töflur).

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með minna líkamsyfirborð en 0,3 m² hefur ekki verið staðfestur.

Tafla 1. Ráðlagður skammtur miðað við líkamsyfirborð

Líkamsyfirborð	Skammtarúmmál*	Ráðlagður skammtur (einu sinni í viku)
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

*Hámarksskammtur í glasi er 300mg (12ml).

Lengd meðferðar

Halda skal meðferð með tovorafeníbi áfram einu sinni í viku þar til sjúkdómur versnar, klínískur ávinningur næst ekki lengur eða óásættanleg eituráhrif koma fram.

Ef skammtar gleymast eða eru teknir síðar

Ef 3 dagar eða færri hafa liðið frá því að skammtur gleymdist skal taka hann eins fljótt og hægt er og næsti skammtur tekinn á áætluðum degi.

Ef fleiri en 3 dagar hafa liðið frá því að skammtur gleymdist skal sleppa honum og næsti skammtur tekinn á áætluðum degi.

Að minnsta kosti 4 dagar þurfa að líða á milli skammta.

Uppköst

Ef kastað er upp strax eftir að skammtur er tekinn skal taka annan skammt.

Skammtabreytingar

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að grípa til skammtalækkunar, meðferðarhlés eða meðferðarstöðvunar.

Leiðbeiningar um ráðlagða skammtaminnkun vegna aukaverkana tovorafenib mixtúru til inntöku koma fram í töflu 2.

Tafla 2. Ráðlögð skammtaminnkun vegna aukaverkana

Líkamsyfirborð	Fyrsta skammtaminnkun		Önnur skammtaminnkun	
	Rúmmál	Skammtur	Rúmmál	Skammtur
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

Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana tovorafenibs eru í töflu 3.

Tafla 3: Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana^b

Alvarleiki aukaverkana ^a	Skammtabreyting ^b
<i>Blæðingar og blæðing innan æxlis</i>	
- Óbærilegar 2. stigs 3. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
Fyrsta tilvik 4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
Endurtekið 4. stigs	Meðferð endanlega hætt.
<i>Eituráhrif á húð, þar á meðal ljósnæmisviðbrögð</i>	
- Óbærilegar 2. stigs 3. eða 4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
<i>Lifrantengd tilvik</i>	
3. stigs ASAT eða ALAT 3. stigs gallrauði	Gerið hlé á meðferð. Ef ástand batnar og nær stigi ≤ 2 eða upphafsgildi hefjið þá meðferð að nýju eins og hér segir: - Ef óeðlilegar rannsóknarniðurstöður ganga til baka innan 8 daga, hefjið þá meðferð að nýju á sama skammti. - Ef óeðlilegar rannsóknarniðurstöður ganga ekki til baka innan 8 daga hefjið þá meðferð að nýju á minni skammti.
Fyrsta tilvik 4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
Endurtekið 4. stigs	Meðferð endanlega hætt.
<i>Aðrar aukaverkanir</i>	
- Óbærilegar 2. stigs 3. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.
4. stigs	Gerið hlé á meðferð. - Ef ástand batnar og nær stigi 0 til 1 hefjið þá meðferð að nýju með minni skammti. - Ef ástand batnar ekki íhugið þá að hætta meðferð endanlega.

^a Almenn hugtakaviðmið Bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar um aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfa 5.0.

^b Sjá töflu 2 varðandi ráðlagða skammtaminnkun.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum sem eru með væg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $\leq$ efri mörk eðlilegra gilda [ULN] og aspartat amínótransferasi [ASAT] $>$ efri mörk eðlilegra gilda eða gallrauði $> 1x$ til $1,5x$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er). Notkun tovorafenibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með miðlungsmikil frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $> 1,5x$ til $3x$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) eða veruleg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $> 3x$ efri mörk eðlilegra gilda og hvaða gildi ASAT sem er) (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal náið með sjúklingum með miðlungsmikil eða veruleg frávik í lifrarprófum meðan á meðferð með tovorafenibi stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 30$ ml/mín/1,73 m², reiknað með Schwartz-formúlu eða MDRD-formúlu). Notkun tovorafenibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/mín/1,73 m²) (sjá kafla 5.2).

Börn

Klínísk reynsla af notkun tovorafenibs hjá börnum er takmörkuð, einkum hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til 2 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun tovorafenibs hjá börnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ojemda er ætlað til inntöku.

Ef sjúklingurinn getur ekki kyngt og er með magaslöngu um nef má gefa mixtúrduft, dreifu til inntöku um slönguna (sjá kafla 6.6).

Ojemda má taka með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Ojemda skal taka á áætluðum tíma einu sinni í viku.

Notkun Ojemda fyrir börn skal vera undir eftirliti fullorðinna.

Áður en Ojemda mixtúrduft, dreifa er gefin þarf að leysa hana upp (sjá kafla 6.6).

Áður en mixtúran, dreifan er gefin í fyrsta skipti skal leiðbeina umönnunaraðilum (og sjúklingunum, ef það á við) varðandi hvernig eigi að blanda, skammta og gefa Ojemda.

Nákvæmar leiðbeiningar varðandi blöndun og gjöf mixtúrdufts, dreifu er að finna í kafla 6.6, í lok fylgiseðilsins.

Mixtúrduft, dreifu og filmuhúðaðar töflur má nota jöfnum höndum (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tovorafenib 100 mg filmuhúðaðar töflur). Sjúklingar sem geta ekki kyngt eða eru með líkamsyfirborð minna en 0,9 m² skulu nota mixtúru, dreifu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blæðing innan æxlis

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um blæðingar innan æxlis (þ.m.t. æxlisblæðing og blæðing í æxli innan höfuðkúpu) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi (sjá kafla 4.8).

Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hættu á blæðingu innan æxlis meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Hætta á æxlisblæðingu getur aukist með samhliðanotkun segavarnarlyfja og blóðflöguhemjandi lyfja. Fylgjast skal reglulega með teiknum og einkennum um blæðingar og framkvæma klínískt mat eftir þörfum. Tilvik um blæðingar skal meðhöndla með skammtahléi eða meðferðarstöðvun (sjá kafla 4.2).

Önnur tilvik um blæðingar

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um blæðingar hjá sjúklingum sem taka tovorafenib. Ef blæðing kemur fram skal meðhöndla sjúkling samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hættuna á blæðingum meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Hætta á blæðingum getur aukist með samhliðanotkun segavarnarlyfja og blóðflöguhemjandi lyfja. Fylgjast skal reglulega með teiknum og einkennum um blæðingar og framkvæma klínískt mat eftir þörfum. Tilvik um blæðingar skal meðhöndla með skammtahléi, skammtaminnkun eða meðferðarstöðvun (sjá kafla 4.2).

Áhrif á vöxt

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um skertan vaxtarhraða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um að meðferð með tovorafenibi getur haft áhrif á vöxt. Fylgjast skal með vexti og þroska áður en meðferð hefst, reglulega meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð með tovorafenibi lýkur.

Lifartengd tilvik

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um lifartengd tilvik hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi, einkum hækkun á alanín aminótransferasa (ALAT), aspartat aminótransferasa (ASAT) og gallrauða (sjá kafla 4.8).

Framkvæma skal lifrarpróf, þar á meðal mælingar á ASAT, ALAT og gallrauða áður en meðferð hefst, einum mánuði eftir að meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Gera skal hlé á meðferð og hefja hana að nýju með sama eða lægri skammti ef ástand batnar eða hætta meðferð endanlega eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er (sjá kafla 4.2).

Eituráhrif á húð, þar á meðal ljósnæmisviðbrögð

Mjög algengt er að tilkynnt hafi verið um útbrot, þar á meðal ljósnæmisviðbrögð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafenibi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til nýrra eða versnandi húðviðbragða. Leita skal ráðgjafar húðsjúkdómalæknis og íhuga stuðningsmeðferð eftir því sem klínískt á við. Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila um hættu á útbrotum og ljósnæmisviðbrögðum meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Mælt er með því að gera varúðarráðstafanir varðandi útfjólubláa geislun, svo sem að nota sólarvörn (SPF $\geq$ 50), sólgleraugu og/eða hlífðarfatnaðar meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Gera skal hlé á meðferð, hefja meðferð að nýju á lægri skammti eða hætta meðferð endanlega eftir því hversu alvarleg aukaverkunin er (sjá kafla 4.2 og kafla 4.8).

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Áður en meðferð hefst hjá konum sem geta orðið þungaðar skal veita viðeigandi ráðleggingar um notkun örugga getnaðarvarna. Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormóna, svo sem sæðishindrandi getnaðarvörn, meðan á meðferð stendur og í 28 daga eftir síðasta skammt af tovorafenibi (sjá kafla 4.5 og kafla 4.6). Karlmenn sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður skulu nota smökk og öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með tovorafenibi stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammt (sjá kafla 4.6).

Æxli tengd taugatrefjaæxlageri af gerð I (neurofibromatosis type I, NF1)

Samkvæmt forklínískum gögnum úr NF1-likönnum án BRAF-breytinga getur tovorafenib hugsanlega örvað æxlisvöxt hjá sjúklingum með æxli tengd taugatrefjaæxlageri af gerð I (sjá kafla 5.3). Staðfesta skal BRAF-breytingar áður en meðferð með tovorafenibi hefst.

Natríummagn

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á tovorafenib

Tovorafenib er hvarfefni umbrotsensímsins CYP2C8.

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP2C8-hemlar

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP2C8 hemlar eru taldir auka útsetningu fyrir tovorafenibi, byggt á þekkingu á brotthvarfi lyfsins, sem getur aukið hættu á aukaverkunum tovorafenibs (sjá kafla 5.2). Forðast skal samhliða gjöf tovorafenibs og öflugra eða miðlungsöflugra CYP2C8-hemla (t.d. gemfibrózils).

Öflugir eða miðlungsöflugir CYP2C8-örvar

Öflugir eða miðlungsöflugir örvar eru taldir minnka útsetningu fyrir tovorafenibi, byggt á þekkingu á brotthvarfi lyfsins, sem getur dregið úr verkun tovorafenibs (sjá kafla 5.2). Forðast skal samhliða gjöf tovorafenibs og öflugra eða miðlungsöflugra CYP2C8-örva (t.d. karbamazepíns).

Áhrif tovorafenibs á önnur lyf

CYP3A-hvarfefni

Tovorafenib er CYP3A-örvi. Búast má við að samhliða gjöf tovorafenibs dragi úr útsetningu tiltekinna CYP3A-hvarfefna sem getur dregið úr virkni þessara hvarfefna (sjá kafla 5.2). Forðast skal samhliða notkun tovorafenibs og tiltekinna CYP3A-hvarfefna (t.d. tacrolímus) þar sem lítilsháttar breytingar á þéttni geta leitt til alvarlegs meðferðarbrests. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal hafa eftirlit með minnkaðri virkni nema annað sé ráðlagt í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CYP3A-hvarfefni.

Samhliða notkun tovorafenibs og hormónagetnaðarvarna (CYP3A-hvarfefni) getur gert hormónagetnaðarvarnir óvirkar (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.2). Forðast skal samhliða notkun hormónagetnaðarvarna og tovorafenibs. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal nota örugga getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna til viðbótar meðan á samhliða notkun stendur og í 28 daga eftir að meðferð með tovorafenibi lýkur.

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 hvarfefni

Gögn úr *in vitro* rannsóknum gefa til kynna að tovorafenib geti mögulega örvað CYP1A2 og CYP2B6 og hamlað CYP2C8 og CYP2C9. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Mælt er með

viðeigandi eftirliti þegar tovorafenib er gefið samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Hvarfefni flutningspróteina

Gögn úr *in vitro* rannsóknum gefa til kynna að tovorafenib geti mögulega hamlað BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1, klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt. Mælt er með viðeigandi eftirliti þegar tovorafenib er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni þessara flutningspróteina.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá konum og körlum

Konur sem geta orðið þungaðar skulu gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með tovorafenibi er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 28 vikur eftir að meðferð lýkur. Tovorafenib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna. Nota skal örugga getnaðarvörn án hormóna eins og sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5). Karlmenn sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður skulu nota smokka og öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með tovorafenibi stendur og í tvær vikur eftir síðasta skammt.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tovorafenibs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki skal gefa þunguðum konum tovorafenib nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Upplýsa skal þungaðar konur um þá hættu sem fósturin kann að vera búin. Ef kona verður þunguð meðan hún tekur tovorafenib skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort tovorafenib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með tovorafenibi stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammtinn.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif tovorafenibs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda til þess að tovorafenib geti haft áhrif á frjósemi kvenna og karla sem geta verið óafturkræf (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tovorafenib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur tovorafenibs við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar og hreyfi- og skilvitlegrar færni. Benda skal sjúklingum á að tovorafenib geti mögulega valdið þreytu sem getur haft áhrif á þessar athafnir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggissnið tovorafenibs byggist á uppsöfnuðum gögnum frá 137 sjúklingum, 6 mánaða og eldri, með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum með breytingu í BRAF sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð í klínískri rannsókn (FIREFLY- 1-rannsóknin, armur 1 og 2). Miðgildi meðferðarlengdar var 22,5 mánuðir (á bilinu 0,7 til 32,1 mánuðir). Öryggisþýðið var samsett af sjúklingum þar sem miðgildi aldurs var 9 ár (á bilinu: 1 til 24 ára), 3 (2%) sjúklingar voru á bilinu 6 mánaða til < 2 ára gamlir, 93 (68%) sjúklingar voru 2 ára til < 12 ára gamlir og 41 (30%) sjúklingar voru > 12 ára gamlir.

Algengustu aukaverkanirnar, flokkaðar eftir einstökum MedDRA kjörhugtökum, voru breyting á háralit (77,4%), hækkun á kreatínínasa í blóði (62%), þreyta (60,6%), blóðleysi (60,6%), uppköst (56,2%), blóðfosfatlækkun (52,6%), höfuðverkur (52,6%), dröfnuörðubrot (50,4%), hiti (46,7%), vaxtarskerðing (43,1%), húðþurrkur (40,9%), hækkun á aspartat amínótransferasa (38,0%), hækkun á laktatdehýdrógenasa í blóði (38,0%), ógleði (37,2%), hægðartregða (36,5%), sýking í efri hluta öndunarvegna (35,8%), húðbólga sem lýkist þrymlabólum (34,3%), blóðnasir (32,1%), minnkuð matarlyst (29,9%) og naglagerðisbólga (29,9%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru vaxtarskerðing (6,6%), uppköst (6,6%) og æxlisblæðing (5,1%).

Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um sem leiddi til skammtaminnkunar tovorafenibs hjá > 5% sjúklinga var dröfnuörðubrot (5,1%). Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um sem leiddu til skammtahlés á tovorafenibi hjá > 5% sjúklinga voru hiti (13,9%), dröfnuörðubrot (10,2%), uppköst (10,2%), þreyta (5,8%), ógleði (5,1%), höfuðverkur (5,1%) og hækkun á alanín amínótransferasa (5,1%).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með tovorafenibi var endanlega hætt hjá fleiri en einum sjúkling voru vaxtarskerðing (2,9%) og æxlisblæðing (2,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu tovorafenib einlyfjameðferð í FIREFLY-1-rannsókninni (n=137) eru taldar upp í töflu 4. Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkun og eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4. Aukaverkanir sem greint var frá hjá börnum með tróðæxli af lágrí gráðu (LGG) í FIREFLY-1-rannsókninni (n=137)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarvegna, naglgerðisbólga, veirusýking
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blóðleysi ^a
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkun matarlyst, blóðkalíumlækkun, blóðalbúmínulækkun, natríumskortur
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Augu	
Algengar	Hvarmaþroti, augnþurrkur
Æðar	
Mjög algengar	Blæðingar ^b , blæðingar innan æxlis ^c , húðroði
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Uppköst, ógleði, hægðatregða, kviðverkir ^d , munnbólga ^e , niðurgangur ^f
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot ^g , breyting á háralit, húðþurrkur ^h , húðbólga sem líkist þrymlabólum ⁱ , kláði, litabreyting í húð ^j , hárlos, ljósnæmisviðbrögð
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Vaxtarskerðing ^k , verkur í útlimum, vöðvaverkir, liðverkir
Almennar aukaverkanir	
Mjög algengar	Þreyta, hiti, bjúgur ^l

Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Lækkun á fosfatgildi í blóðinu ^m , hækkað gildi kreatínkínasa í blóði, hækkað á laktatdehýdrógenasa í blóði, hækkað gildi aspartat amínótransferasa, þyngdartap, hækkuð gildi alanín amínótransferasa, minnkaður fjöldi eítílfrumna, hækkað gallrauða í blóði, minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna
Algengar	Kyrningafæð
^a Þ.m.t. lækkað gildi blóðrauða ^b Þ.m.t. blóðnasir, mar, blæðingar frá tannholdi, margúll, punktblæðingar, blæðingar frá meltingarvegi, blóðuppköst, blóð í hægðum, blæðingar í neðri hluta meltingarvegjar, purpuri, innanbastsblæðingar, blæðingar frá leggöngum ^c Þ.m.t. æxlisblæðing, blæðing í æxli innan höfuðkúpu ^d Þ.m.t. verkir í efri hluta kviðarhols ^e Þ.m.t. munnangur, sáramyndun í munni, varabólga, munnvikabólga, sáramyndun í vör ^f Þ.m.t. þarma- og ristilbólga. ^g Þ.m.t. dröfnuðrútbrot, exem, roðapotaútbrot, roðaútbrot, nabbaútbrot, graftarbólútbrot, húðbólga, lyfjaútbrot, húðflögnun, húðbólga með bólum, útbrot tengd hársökkjum, dröfnuútbrot, kláðaútbrot, regnbogaróðasótt, blóðruútbrot ^h Þ.m.t. sprungnar varir, varaþurrkur, húðþurrkur ⁱ Þ.m.t. þrymlabólur ^j Þ.m.t. tapað litarefni í húð, aukið litarefni í húð, minnkað litarefni í húð, fæðingarblettir ^k Þ.m.t. vaxtarstöðvun ^l Þ.m.t. andlitsbjúgur, þroti í andliti, bjúgur í kringum augu, þroti í augum, útlímabjúgur, þroti í útlímum, bjúgur í vörum, bjúgur í sköpum ^m Þ.m.t. blóðfosfatlækkun	

Lýsing á völdum aukaverknum

Blæðing innan æxlis

Í FIREFLY-1-rannsókninni kom fram blæðing innan æxlis (þ.m.t. æxlisblæðing og blæðing í æxli innan höfuðkúpu) hjá 13,9% sjúklinga, 3,6% sjúklinga greindu frá tilvikum sem voru ≥ 3 stigs, 0,7% sjúklinga greindu frá tilvikum á 5. stigi. Meðferð með tovorafeníbi var endanlega hætt vegna tilvika um blæðingu innan æxlis hjá 2,9% sjúklinga. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafeníbi fram að fyrstu einkennum var 239,2 dagar (miðgildi: 206 dagar, bil: 23 - 671 dagar) og meðaltímalengd fyrsta tilviks um blæðingu innan æxlis var 30,8 dagar (miðgildi: 19,5 dagar, bil: 1 dagur til 88 dagar).

Önnur tilvik um blæðingar

Í FIREFLY-1-rannsókninni komu önnur tilvik um blæðingar fram hjá 40,1% barna, tilvik sem voru ≥ 3 stigs komu fram hjá 2,2%. Greint var frá algengasta blæðingatilvikinu (blóðnasir) hjá 32,1% sjúklinga og var meirihluti tilvika á 1. stigi, einn sjúklingur var með blóðnasir á 3. stigi. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafeníbi fram að fyrstu einkennum var 124,5 dagar (miðgildi: 77 dagar, bil: 4 dagar - 617 dagar) og meðaltímalengd fyrsta tilviks um blæðingu innan æxlis var 78,1 dagar (miðgildi: 9 dagar, bil: 1 dagur - 428 dagar).

Vaxtarskerðing

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tovorafeníbi í allt að 24 mánuði sást lækkun á Z-stigum fyrir hæð frá upphafsgildi samanborið við viðmiðunargildi eftir aldri og kyni en búast má við breyttum vaxtarhraða barna með tróðæxli af lágrí gráðu samanborið við börn sem ekki eru með krabbamein. Í FIREFLY-1-rannsókninni var greint frá vaxtarskerðingu hjá 44,5% sjúklinga 18 ára og yngri. Vaxtarskerðing leiddi til skammtahlés hjá 5,1% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 2,2% sjúklinga. Hjá sjúklingum með vaxtarskerðingu sem fóru í röntgenmyndatöku af höndum til að meta aldur beina sáust engar vísbendingar um ótímabæra lokun vaxtalína eða minnkaðan hraða beinöldrunar. Vaxtarskerðing leiddi til þess að meðferð var endanlega hætt hjá 2,9% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fylgt var eftir í kjölfar meðferðarlés með tovorafeníbi kom fram bættur vaxtarhraði og hækkað á Z-stigum.

Lifartengd tilvik

Í FIREFLY-1-rannsókninni var tilkynnt um hækkun á gildum ALAT hjá 24,8% sjúklinga sem voru á tovorafenibi. Hækkað gildi ASAT kom fram hjá 38% sjúklinga sem voru á tovorafenibi. Hækkun á ALAT og ASAT af stigi ≥ 3 sást hjá 5,8% og 2,9% sjúklinga, í sömu röð. Að auki var tilkynnt um aukinn gallrauða hjá 14,6% sjúklinga. Meðallengd tíma þar til ALAT byrjaði að hækka voru 215,3 dagar (á bilinu 1 -672 dagar), 123,4 dagar þar til gildi ASAT byrjaði að hækka (á bilinu 12 - 813 dagar) og meðaltími þar til gallrauði byrjaði að aukast voru 79,6 dagar (á bilinu 13 -645 dagar). Hækkað gildi ALAT leiddi til skammtahlés hjá 5,1% sjúklinga og voru skammtar lækkaðir hjá 1,5% sjúklinga. Hækkað gildi ASAT leiddi til skammtahlés hjá 2,9% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 0,7% sjúklinga. Aukinn gallrauði sem leiddi til skammtahlés kom fram hjá 0,7% sjúklinga, ekki þurfti að minnka skammta hjá neinum sjúklingi.

Hækkað gildi kreatínínasa í blóði

Í FIREFLY-1-rannsókninni greindu 62,0% sjúklinga frá tilvikum um hækkað gildi kreatínínasa í blóði. 12,4% sjúklinga greindu frá tilvikum á stigi ≥ 3 . Ekkert tilvik var alvarlegt. Af þeim sem tilkynntu hækkað gildi kreatínínasa í blóði greindi meirihluti (61,2%) frá slíkum tilvikum á fyrstu fjórum vikum meðferðar með tovorafenibi. Sumir fengu nokkur tilvik. Hækkað gildi kreatínínasa í blóði leiddi til skammtahlés hjá 3,6% sjúklinga. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að fyrstu einkennum var 98,5 dagar (miðgildi: 29 dagar, bil: 4 dagar til 701 dagar). Meðaltímalengd fyrsta tilviks var 238,4 dagar (miðgildi: 122 dagar, bil: 8-926 dagar).

Blóðleysi

Í FIREFLY-1-rannsókninni var greint frá blóðleysi hjá 61,3% sjúklinga. 13,1% sjúklinga greindi frá tilvikum um blóðleysi á stigi ≥ 3 . Meirihluti þessara sjúklinga (54,8%) greindu frá tilvikum um blóðleysi innan 60 daga frá upphafi meðferðar með tovorafenibi. Einn sjúklingur upplifði alvarlegt tilvik. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis, 2,2% sjúklinga greindu frá blóðleysi sem leiddi til skammtahlés eða skömmum breytt. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að fyrstu einkennum var 107,4 dagar (miðgildi: 57 dagar, bil: 8-737 dagar). Meðaltímalengt fyrsta tilviks um blóðleysi var 207,1 dagar (miðgildi: 89,5 dagar, bil: 1 dagur-826 dagar).

Eituráhrif á húð, þ.m.t. ljósnæmi

Í FIREFLY-1-rannsókninni komu útbrot fram hjá 83,2% sjúklinga. Flest tilvik voru væg, greint var frá tilvikum á stigi ≥ 3 hjá 12,4% sjúklinga. Útbrot leiddu til skammtahlés hjá 16,1% sjúklinga og voru skammtar minnkaðir hjá 8,8% sjúklinga. Einn (0,7%) sjúklingur hætti meðferð vegna kláðaútbrot. Meðaltími frá upphafi meðferðar með tovorafenibi fram að tilviki um útbrot var 87,6 dagar (miðgildi: 14,5 dagar, bil: 1 dagur-617 dagar). Meðaltímalengd fyrsta tilviks um útbrot var 103 dagar (miðgildi: 43 dagar, bil: 1 dagur-777 dagar). Ljósnæmi kom fram hjá 14,6% sjúklinga, þar á meðal eitt 3. stigs tilvik hjá einum sjúklingi (0,7%) og leiddi til skammtahlés hjá einum sjúklingi (0,7%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun með tovorafenibi. Ef ofskömmtnun verður skal gera hlé á meðferð með tovorafenibi og veita sjúklingi einkennabundna meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem tovorafenib er mikið bundið plasmapróteinum er ólíklegt að blóðskilun beri árangur við meðferð ofskömmtnunar með tovorafenibi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, B-Raf-serín-threonín kínasa hemill.
ATC-flokkur: L01EC04

Verkunarháttur

Tovorafenib er sértækur RAF-kínasahemill af tegund II, lítil sameind sem kemst inn í miðtaugakerfið (CNS-penetrant) og hamlar stökkbreyttu BRAF V600E BRAF af villigerð og CRAF kínasa af villigerð, þ.m.t. RAF-einliðum og -tvíliðum sem og BRAF-samruna, og bælir þannig virkjun boðleiðar fyrir mítógenörvaða próteínkínasa (MAPK-boðleið) (sjá kafla 5.3).

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans

Við ráðlagðan skammt af tovorafenibi, 380 mg/m², til inntöku einu sinni í viku (hámark 600 mg) sást ekki meðaltalsaukning á QT-bili sem var > 20 millisekúndur.

Verkun og öryggi

Verkun tovorafenibs var metin hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, í fjölsetra, opinni, einarma klínískri rannsókn (FIREFLY-1 [armur 1]). Gjaldgengir sjúklingar (n=76), á aldrinum 6 mánaða til 25 ára, þurftu að vera með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum (paediatric LGG) sem voru endurkomin eða svöruðu ekki meðferð, með virkjandi BRAF-breytingu samkvæmt staðbundnu rannsóknarstofufrófi. Sjúklingar þurftu einnig að hafa a.m.k. eina mælanlega skemmd samkvæmt RANO 2010-viðmiðum. Allir sjúklingarnir höfðu áður fengið a.m.k. eina altæka meðferð og höfðu staðfesta sönnun um versnun samkvæmt myndgreiningu. Sjúklingar með æxli sem báru viðbótar virkjandi sameindabreytingar (t.d. IDH1/2 stökkbreytingar, FGFR stökkbreytingar) eða sjúklingar með staðfesta eða líklega greiningu um taugatrefjaæxlager af gerð I (NF1) voru útilokaðir úr rannsókninni. Sjúklingar fengu u.þ.b. 420 mg/m² af tovorafenibi til inntöku einu sinni í viku (bil: 290 til 476 mg/m², 0,76 til 1,25 sinnum ráðlagður skammtur) miðað við líkamsyfirborð, að hámarki 600 mg, þangað til sjúkdómur versnaði, klínískur ávinningur náðist ekki lengur eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Mat var lagt á æxli á 12 vikna fresti.

Megin mælibreyturnar fyrir verkun voru heildarsvörunarhlutfall (overall response rate (ORR)) sjúklinga samkvæmt óháðu mati byggðu á RANO-HGG-viðmiðum (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma criteria) sem var aðalendapunkturinn og RAPNO-LGG-viðmið (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology criteria). Viðbótarmælikvarðar á útkomu varðandi verkun voru tímalengd svörunar, tími fram að svörun, heildarsvörunarhlutfall og lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt óháðu mati byggðu á RANO-LGG-viðmiðum (2011).

Miðgildi aldurs var 8,5 ár (bil: 2 til 21 ár), 14 sjúklingar voru yngri en 6 ára, 42 voru á aldrinum 6 til 12 ára, 15 sjúklingar voru 12 til 16 ára og 6 sjúklingar voru eldri en 16 ára en yngri en 25 ára. 53% sjúklinga voru karlkyns, 61% voru hvítir og 93% voru með Karnofsky/Lansky færnistuðul 80 til 100. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 3 altækar meðferðir (á bilinu 1 til 9), þ.á.m. höfðu 22%, 26%, 21% og 30% sjúklinga fengið 1, 2, 3 og > 3 fyrri altækar meðferðir, í sömu röð. Algengustu fyrri altækar meðferðir voru krabbameinslyfjameðferðir (carboplatin og vincristin). 46 sjúklingar (60%) höfðu áður fengið meðferð með MAP-kínasa boðleiðahemli. Algengustu staðsetningar æxla voru sjóntaugabraut (51%), djúpt í miðlinu heilans (12%), heilastofn (8%), litli heili (7%) og heilahvel (5%). 63 sjúklingar (83%) voru með BRAF-samruna eða -umröðun og 13 sjúklingar (17%) voru með V600-stökkbreytingu.

Miðgildi meðferðarlengdar var 23,7 mánuður (á bilinu 0,7 til 32,1 mánuðir).

Samkvæmt rannsóknaráætlun gátu sjúklingar einnig tekið valkvætt meðferðarhlé eftir að hafa lokið 26 meðferðarlotum/24 mánaða meðferð, samkvæmt mati rannsakanda. 43% (33/76) sjúklinga tóku meðferðarhlé og 14% (11/76) sjúklinga héldu áfram meðferð. Af þeim sjúklingum sem tóku

meðferðarhlé fengu 3 sjúklingar (9,1%) aftur tovorafenib vegna klínískra vísbendinga eða vísbendinga byggða á myndgreiningu um versnun sjúkdóms.

Samkvæmt óháðu mati byggðu á RANO-HGG-viðmiðum var heildarsvörunarhlutfall hjá 69 sjúklingum sem hægt var að meta 71,0% (58,8; 81,3; 95% öryggismörk), þar af voru 23,2% sjúklinga með fulla svörun, 47,8% voru með hlutasvörun og hjá 21,7% var sjúkdómur stöðugur. Miðgildi svörunarlengdar var 19,7 mánuðir (95% öryggisbil: 13,7, NE [ekki hægt að meta]).

Niðurstöður verkunar, byggðar á RAPNO-LGG-viðmiðum, koma fram í töflu 5.

Tafla 5. Niðurstöður verkunar á grundvelli óháðs mats í FIREFLY-1-rannsókninni (armur 1)

Viðmið um verkun	RAPNO-LGG N=76*
Heildarsvörunarhlutfall (ORR)	
Heildarsvörunarhlutfall (full svörun (CR)+hlutasvörun (PR)+minniháttar svörun (MR)) 95% CI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Besta heildarsvörun	
Full svörun (CR), n (%)	0 (0)
Hlutasvörun (PR), n (%)	29 (38,2%)
Minniháttar svörun (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stöðugt sjúkdómsástand (SD), n (%)	22 (28,9%)
Versnandi sjúkdómur (PD), n (%)	13 (17,1%)
Tímalengd svörunar (DoR)	
N=40	
Miðgildi (95% CI) ^b , mánuðir	18,0 (12,0; 22,8)
Hlutfall svörunarlengdar eftir ≥ 12 mánuði (95% CI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
Hlutfall svörunarlengdar eftir ≥ 24 mánuði (95% CI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma, CI = öryggisbil

* A.m.k. ein mælanleg skemmd við upphaf meðferðar samkvæmt viðeigandi myndgreiningarviðmiðum, byggt á RAPNO-LGG-viðmiðum.

^a Byggt á nákvæmu Clopper-Pearson öryggisbili.

^b Byggt á Kaplan-Meier mati

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr FIREFLY-2-rannsókninni á Ojemda hjá einum eða fleiri undirhópum barna fyrir meðferð á tróðæxlum af lágrí gráðu hjá börnum þangað til í júlí 2030 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfabreytur tovorafenibs eru settar fram sem meðaltal (CV%) nema annað sé tekið fram. Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf (PK) þýðis er hámarksþéttni ($C_{\max}$) tovorafenibs við stöðugt ástand $6,9 \mu\text{g/ml}$ (23%) og flatarmál undir tímaþéttniferli (AUC) er $508 \mu\text{g klst./ml}$ (31%). Tími til að ná stöðugu ástandi fyrir tovorafenib er 12 dagar (33%). Útsetning fyrir tovorafenibi eykst á skammtaháðan hátt. Engin klínískt marktæk uppsöfnun tovorafenibs á sér stað.

Frásög

Samkvæmt klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum var miðgildi (lágmark, hámark) tíma þar til hámarksþéttni í plasma náðist ($T_{\max}$) 3 klukkustundir (1,5; 4 klst.) eftir stakan skammt af töflum eða mixtúru, dreifu.

Áhrif fæðu

Samkvæmt klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sáust engar klínískt marktækar breytingar á $C_{\max}$ og AUC tovorafenibs eftir gjöf taflna með fituríki máltíð (u.þ.b. 859 hitaeiningar, 54% fita) í samanburði við föstu en $T_{\max}$ seinkaði í 6,5 klukkustundir.

Dreifing

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis er dreifingarrúmmál tovorafenibs 60 l/m^2 (23%). Tovorafenib er 97,5% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Tovorafenib binst í miklum mæli við albúmín ($\approx 95\%$) og er miðlungsmikið bundið alfa-1 sýru glýkópróteini (AAG) ($\approx 42\%$).

Umbrot

Tovorafenib er aðallega umbrotið af aldehyð oxídasum og CYP2C8 *in vitro*. Tovorafenib er umbrotið af CYP3A, CYP2C9 og CYP2C19 í litlum mæli.

Rannsóknir á milliverkunum

In vitro rannsóknir

CYP450 ensím: Tovorafenib hamlar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A en hamlar ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP2D6 hugsanlega við klínískt mikilvæga þéttni. Tovorafenib virkjar CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 hugsanlega við klínískt mikilvæga þéttni.

Flutningskerfi: Tovorafenib er ekki hvarfefni viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), P-glýkópróteins (P-gp), OATP1B1 eða OATP1B3. Tovorafenib hefur ekki verið metið sem hvarfefni OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K eða OCT2. Tovorafenib hamlar BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1 hugsanlega við klínískt mikilvæga þéttni.

Brotthvarf

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis er lokahelmingunartími brotthvarfs tovorafenibs u.þ.b. 56 klukkustundir (33%) og greinanleg úthreinsun $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31%). Samkvæmt klínískri rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku inn stakan skammt af geislamerktu tovorafenibi endurheimtist 66,1% af heildarskammti í hægðum (8,6% óbreytt) og 28,7% í þvagi (0,2% óbreytt).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tovorafenibs eftir aldri (bil: 1 til 94 ára). C_{max} og AUC hjá sjúklingum á aldrinum 11 mánaða til 17 ára voru innan þess bils gilda sem sáust hjá fullorðnum eftir gjöf sama skammts miðað við líkamsyfirborð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tovorafenibs hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 30$ ml/mín./1,73 m² reiknað með Schwartz- eða MDRD-formúlu). Tovorafenib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/mín./1,73 m²).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf þýðis byggt á lyfjahvarfagögnum úr klínískum rannsóknum sást enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum tovorafenibs hjá sjúklingum með væg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $\leq$ eðlileg efri mörk [ULN] og aspartat amínótransferasi (ASAT) $>$ eðlileg efri mörk eða gallrauði > 1 til 1,5x eðlileg efri mörk og hvaða gildi ASAT sem er). Tovorafenib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungs mikil frávik í lifrarprófum (skilgreint sem gallrauði $> 1,5x$ til $3x$ eðlileg efri mörk og hvaða gildi aspartat amínótransferasa sem er) eða veruleg frávik í lifrarprófum (skilgreint sem heildargallrauði $> 3x$ eðlileg efri mörk og hvaða gildi aspartat amínótransferasa sem er) (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum tovorafenibs eftir kynþætti (hvítir, svartir, asískir).

Kyn

Enginn klínískt marktækur munur sást á lyfjahvörfum tovorafenibs eftir kyni.

Tengsl lyfjahvarfa/lyfhrifa

Útsetning fyrir tovorafenibi tengist lækkun á Z-stigum hæðar miðað við aldur hjá sjúklingum á barnsaldri. Aukin hætta á hæðarskerðingu miðað við aldur varir á meðan á meðferð með tovorafenibi stendur. Meiri útsetning fyrir tovorafenibi tengist aukinni hættu á aukaverkunum eins og húðútbrotum og hækkun á gildum lifrarensíma (ASAT og ALAT) (sjá kafla 4.8). Tengsl útsetningar og svörunar fyrir heildarsvörunarhlutfall samkvæmt RAPNO-LGG-viðmiðum reyndust ekki klínískt marktæk innan skammtabilsins 290 til 476 mg/m² (0,76-1,25 sinnum ráðlagður skammtur).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í *in vitro* rannsóknum jók tovorafenib fosfórun utanfrumuboðefnistengds kínasa (ERK) við klínískt mikilvæga þéttni í frumum með tap á virkni taugatrefjaæxlagers af gerð I (NF1-LOF) sem bendir til virkunar fremur en hömlunar á MAP kínasa boðleiðinni. Í NF1 erfðabreyttum músalíkönunum af plexiform taugatrefjaæxli án BRAF-breytinga sýndi tovorafenib ekki virkni gegn æxlum (sjá kafla 4.4). Þrátt fyrir að munurinn hafi ekki verið tölfræðilega marktækur þá sást aukning á æxlisrúmmáli hjá 2 af 12 músunum (u.þ.b. 17%).

Í hERG-umbreyttum HEK293 frumum kom fram hömlun á hERG göng sem gefur til kynna mögulega lengingu QT-bils. Hálfur hámarksheftistyrkur var 8,9 μ M sem er 32-falt hærra en óbundin plasmabéttni við klíníska notkun hjá fullorðnum.

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við útsetningu sem er sambærileg við klínísk útsetningargildi hjá mönnum og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Tovorafenib reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna (6 mánaða) rannsókn á erfðabreyttum músunum við útsetningu sem samsvaraði u.þ.b. 0,6-faldri útsetningu (AUC) hjá mönnum við ráðlagðan

skammt. Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum er tovorafenib ekki talið valda eiturvekunum á erfðæfni við klínískt mikilvæga útsetningu.

Í frumrannsókn á þroska fósturvísu og fóstura hjá rottum sást missir heilla gota vegna snemmtækrar fósturvisunar hjá öllum kvendýrum við útsetningu sem var lægri en ráðlagður skammtur hjá mönnum. Þetta olli því að engin fóstur voru tiltæk til frekari skoðunar og skýrir hvers vegna frekari þroskatengdar rannsóknir (lykilrannsóknir á þroska fósturvísu og fóstura og rannsóknir fyrir og eftir got) voru ekki gerðar.

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísu hjá kvenkyns rottum snemma á meðgöngu leiddi tovorafenib til fækkunar meðgangna, gulbúa og lifandi fósturvísu. Einnig fjölgaði fósturlátum eftir bólfestu við skammta sem samsvöruðu allt niður í 0,8-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt samkvæmt AUC.

Í rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, sem stóðu yfir í allt að 3 mánuði, voru niðurstöður í tengslum við tovorafenib hjá kvenkyns rottum m.a. afturkræf þykkun í slímhúð legganga, aukin stærð og/eða fjöldi blæðandi gulbúa (*corpora haemorrhagica*) og blæðingar. Í eggjastökkum sáust óafturkræfar blöðrur í eggbúum, fækkun gulbúa og ofvöxtur millivefs við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 0,4-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt samkvæmt AUC. Hjá karlkyns rottum dró tovorafenib úr þyngd eistalyppa og eistna sem tengdist afturkræfri rýrnun í píplum/rýrnun eistna og fækkun sáðfrumna í eistalyppum við skammta sem samsvöruðu u.þ.b. 0,3-faldri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan skammt samkvæmt AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kópóvidón

Örkristallaður sellulósi

Mannitól (E421)

Natríum lárýlsúlfat

Simetikón

Maltódestrín

Vatnsfrí kísilkvoða

Súkralósi

Jarðarberjabragðefni (inniheldur maltódestrín, tríasetín, bragðefni)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Mixtúruduft, dreifa:

3 ár.

Blönduð mixtúra, dreifa:

15 mínútur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

30 ml glært glas af tegund III með innsigli og hvítu loki úr pólýprópýleni.

Hver pakkning inniheldur eitt glas, 20 ml sprautu til skömmtunar og millistykki fyrir glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

- Leiðbeiningar um notkun skal lesa vandlega í hvert sinn áður en skammtur af Ojemda er útbúinn.
- Læknir eða lyfjafræðingur skal sýna sjúklingi eða umönnunaraðila hvernig á að undirbúa, mæla og gefa skammt af Ojemda á réttan hátt.
- Glasið er úr gleri. Ekki skal nota lyfið ef glasið er brotið eða skemmt eða ef öryggisinnsigli á loki vantar eða hefur verið rofið.
- Aðeins skal nota 14 ml af vatni við stofuhita við blöndun Ojemda.
- Aðeins skal nota allt að 12 ml af Ojemda úr hverju tilbúnu glasi. Ef ávísaður skammtur er hærri en 12 ml (300 mg) skal taka eins jafnan skammt úr tilbúnu glösunum og mögulegt er (t.d. 6 ml og 7 ml fyrir 325 mg skammt). Blanda skal í fyrsta glasið og gefa skammtinn áður en blandað er í annað glas.
- Gefa skal hvern skammt innan 15 mínútna frá því hann hefur verið útbúinn.

Leiðbeiningar um blöndun Ojemda mixtúruðufts, dreifu

Athugið: Ef nota þarf fleiri en eitt glas fyrir ávísaðan skammt skal útbúa eitt glas í einu. Skiptið skammtinum eins jafnt og mögulegt er milli glasanna.

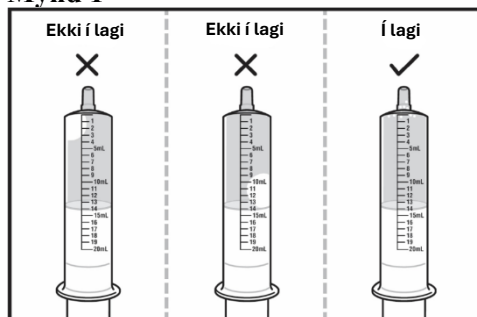
Lyfið skal blanda á hreinu og sléttu vinnusvæði, með hreinum höndum.

Skref 1: Fyllið bolla til hálfes með vatni við stofuhita. **Ekki nota kalt vatn.**

Skref 2: Dragið vatn upp í munngjafarsprautuna, nákvæmlega að 14 ml mælstrikinu með því að draga upp stimpilinn.

Skref 3: Snúið stútnum á munngjafarsprautunni upp og kannið hvort loftbólur séu til staðar. Ef stórar loftbólur sjást í munngjafarsprautunni sprautið þá vatninu aftur í bollann og dragið aftur upp vatn að **14 ml** mælstrikinu. **Endurtakið þetta skref** þangað til engar stórar loftbólur eru til staðar. Litlar loftbólur eru í lagi (sjá mynd 1)

Mynd 1

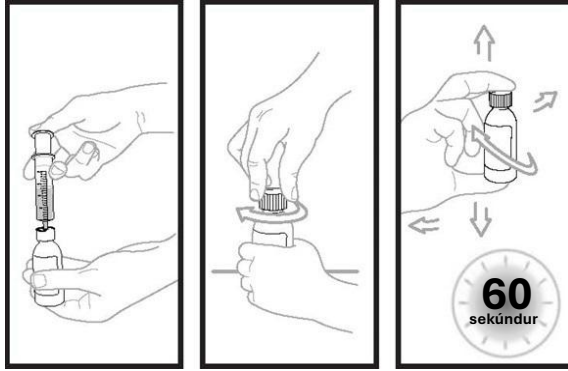


Skref 4: Opnið glasið með duftinu með því að þrýsta fast niður á lokið og snúa því til vinstri (rangsælis). Ekki skal nota lyfið ef glasið er brotið, skemmt eða öryggisinnsigli á loki vantar eða hefur verið rofið. **Ekki** henda lokinu.

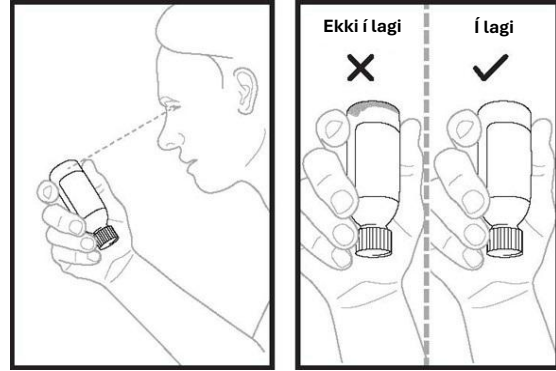
Skref 5: Notið munngjafarsprautuna til að sprauta nákvæmlega 14 ml af vatni í glasið (sjá mynd 2). Setjið lokið strax aftur á glasið, þrýstið því niður um leið og lokinu er snúið til hægri (réttisælis). Hristið glasið vel í allar áttir í 60 sekúndur.

Snúið glasinu á hvolf til að kanna hvort eitthvað af duftinu sitji fast innan á glasinu (sjá mynd 3). Ef duftið er enn sýnilegt í glasinu skal halda áfram að hrista glasið í 15 sekúndur í viðbót þangað til ekkert duft er lengur sýnilegt. **Ekki hrista glasið í meira en 2 mínútur samtals.** Ef duft er ennþá sýnilegt í glasinu skal biðja um nýtt glas.

Mynd 2



Mynd 3



Skref 6: Snúið glasinu aftur á hvolf og snúið því fram og til baka í 30 sekúndur (sjá mynd 4). Takið lokið af og gangið úr skugga um að ekkert af efni sé fast í stútum á glasinu. Ef efni er fast í stútum þegar lokið er tekið af setjið lokið þá á aftur, snúið glasinu á hvolf og snúið því fram og til baka í 15 sekúndur til viðbótar.

Látið glasið standa í 60 sekúndur svo megnið af froðunni nái að leysast upp. **Athugið:** Froðumyndun í glasinu minnkar magn Ojemda mixtúru, dreifu til inntöku.

Mynd 4

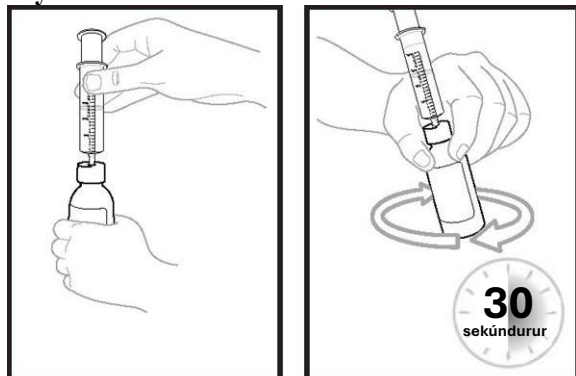


Skref 7: Setjið millistykkið tryggilega ofan í glasið með því að þrýsta því þéttingsfast niður í op glassins. Efri brún millistykkisins ætti að nema við efsta hluta opsins. **Ekki** fjarlægja millistykkið eftir að það hefur verið sett ofan í glasið.

Skref 8: Kannið hver ávísadur skammtur er í millilítrum (ml). Dragið loft upp í munngjafarsprautuna með því að draga stimpilinn upp þangað til ávísuðum skammti er náð.

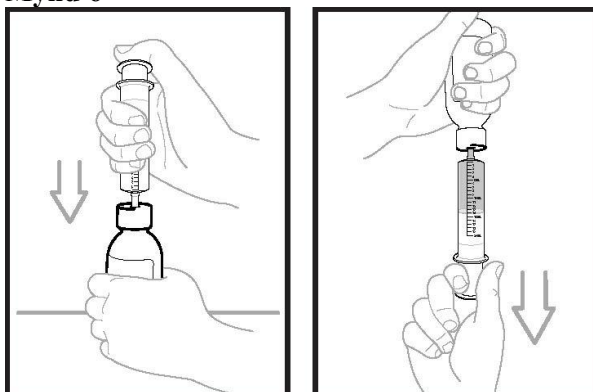
Skref 9: Stingið stútum á munngjafarsprautunni inn í millistykkið. Stútur munngjafarsprautunnar ætti að passa vel í gatið á millistykkinu. Þegar munngjafarsprautan er komin á sinn stað skal halda um glasið þar sem stútur sprautunnar fer inn í millistykkið og snúa glasinu með mixtúrunni, dreifunni fram og til baka í 30 sekúndur (sjá mynd 5).

Mynd 5



Skref 10: Sprautið loftinu úr munngjafarsprautunni ofan í glasið (sjá mynd 6). Haldið munngjafarsprautunni þar sem hún er og hvolfið glasinu. Til að mæla ávísaðan skammt skal stútur munngjafarsprautunnar vísa upp á við um leið og stimpillinn er dreginn út þangað til efri brún stimpilsins nemur við ávísaðan skammt í ml.

Mynd 6



Skref 11: Á meðan sprautan er enn inni í millistykkinu á glasinu skal fjarlægja loftbólur úr munngjafarsprautunni með því að sprauta Ojemda varlega aftur í glasið og draga svo stimpillin aftur upp að ávísuðum skammti.

Endurtakið þetta skref þangað til að fáar eða engar loftbólur eru eftir eða ef rangur skammtur hefur verið dreginn upp í munngjafarsprautuna. Aðeins skal nota allt að 12 ml af Ojemda úr hverju glasi sem hefur verið útbúið.

Skref 12: Hafið stútin á munngjafarsprautunni í millistykkinu um leið og glasinu er snúið varlega svo það vísi upp. Setjið glasið aftur á slétt vinnusvæði. Fjarlægið stútin á munngjafarsprautunni úr millistykkinu með því að toga varlega beint upp. **Ojemda er tilbúið til notkunar.**

Gjöf með munngjafarsprautu

Þegar dreifan hefur verið blönduð setjið þá stútin á munngjafarsprautunni upp í munninn þannig að hann nemi við aðra hvora kinnina að innanverðu. Þrýstið lyfinu hægt inn í munninn með því að ýta stimplinum niður.

Ekki beita valdi þegar þrýst er á stimpilinn. Það gæti valdið því að barninu svelgist á. Leyfið barninu að kyngja á meðan Ojemda er gefið.

Gjöf með magaslöngu

Notið eingöngu magaslöngu sem er að lágmarksstærð 12 French. Skolið magaslönguna samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda áður en dreifan er gefin. Notið ENFit sprautu til að draga dreifuna upp úr glasinu og dælið svo dreifunni inn í magaslönguna með ENFit millistykki. Eftir gjöf skal skola magaslönguna samkvæmt leiðbeiningum framleiðanda.

Ef 2 glös þarf til að útbúa nauðsynlegan skammt endurtakið þá skref 1 til 12 og gefið restina af skammtinum strax. Gangið úr skugga um að allur skammturinn af Ojemda sé gefinn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2025/004

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: DD. mánuður ÁÁÁÁ

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: DD. mánuður ÁÁÁÁ

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka 1: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að staðfesta virkni og öryggi tovorafenibs í meðferð sjúklinga, 6 mánaða og eldri, með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum (LGG) með BRAF -samruna eða - umröðun, eða BRAF V600-stökkbreytingu, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og senda inn lokaniðurstöður úr III. stigs, slembiraðaðri, 2 arma rannsókn með	30. apríl 2032

samhliða hópum (FIREFLY-2) til mats á virkni og öryggi einlyfjameðferðar með tovorafenibi í samanburði við viðtekna krabbameinslyfjameðferð (standard of care, SoC) hjá sjúklingum með tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum með virkjandi breytingu í RAF-geninu (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF) sem þarfnast altækrar fyrstavalmeðferðar.	
Markaðleyfishafi skal afla viðbótargagna um lyfjahvörf hjá börnum yngri en 2 ára og leggja fram uppfært þýðislíkan fyrir lyfjahvörf sem tekur mið af þessum gögnum, þ.m.t. mat á altækri útsetningu og, ef þörf krefur, uppfærðar skammtaráðleggingar fyrir þennan undirhóp sjúklinga.	30. apríl 2032

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ojemda 100 mg filmuhúðaðar töflur
tovorafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af tovorafenibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla.

16 filmuhúðaðar töflur
20 filmuhúðaðar töflur
24 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2025/001 16 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2025/002 20 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2025/003 24 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ojemda 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Ojemda 100 mg töflur
tovorafenib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ojemda 25 mg/ml mixtúruðuft, dreifa
tovorafenib

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun gefur hvert glas af mixtúru, dreifu 300 mg í 12 ml af tovorafenibi í styrkleikanum
25 mg/ml.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúruðuft, dreifa.

Inniheldur 1 glas, 1 millistykki fyrir glas, 1 sprautu til skömmtnar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Notið innan 15 mínútna eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2025/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ojemda 25 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Ojemda 25 mg/ml mixtúrduft, dreifa
tovorafenib

2. VIRK(T) EFNI

Eftir blöndun gefur hvert glas af mixtúru, dreifu 300 mg í 12 ml af tovorafenibi í styrkleikanum 25 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúrduft, dreifa.
Eingöngu einnota.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið leiðbeiningar um notkun áður en lyfið er blandað.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Notið innan 15 mínútna eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA
--

Ipsen Pharma

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2025/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI
--

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ
--

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ojemda 100 mg filmuhúðaðar töflur tovorafenib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota, eingöngu ætlað barninu þínu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu þínu.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem barnið þitt fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á barnið í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ojemda og við hverju það er gefið
2. Áður en byrjað er að gefa Ojemda
3. Hvernig gefa á Ojemda
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ojemda
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ojemda og við hverju það er gefið

Ojemda inniheldur virka efnið tovorafenib og tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteínkínasahemlar.

Það er notað hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, til meðferðar á tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum (paediatric low-grade glioma). Þessi tegund heilaæxlis myndast í taugatróðsfrumum sem styðja við og vernda taugafrumur í heila og mænu. Tróðæxli eru flokkuð í stig, frá 1 til 4, sem gefa til kynna hversu ágengar æxlisfrumurnar eru. Tróðæxli á stigi 1 eða 2 teljast tróðæxli af lágrí gráðu.

Ojemda er notað hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, með heilaæxli sem:

- eru með frávik í BRAF-geni (BRAF-samruna eða umröðun eða BRAF V600-stökkbreytingu) og
- hefur komið aftur eftir fyrri meðferð eða hefur ekki svarað fyrri meðferð.

Læknirinn mun framkvæma próf til að ganga úr skugga um að Ojemda sé rétta lyfið fyrir barnið þitt áður en meðferð er hafin.

2. Áður en byrjað er að gefa Ojemda

Ekki má gefa Ojemda

- ef barnið er með ofnæmi fyrir tovorafenibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækni barnsins áður en Ojemda er gefið. Læknirinn þarf að vita ef barnið:

- er með **blæðingavandamál. Ojemda getur valdið blæðingavandamálum, þar með talið blæðingu inni í æxlinu.** Notkun lyfja sem koma í veg fyrir blóðstorknun, svo sem

segavarnarlyfja eða blóðflöguhemjandi lyfja, getur aukið hættuna á blæðingavandamálum meðan á meðferð með Ojemda stendur. Ef blæðingavandamál koma fram gæti læknirinn gert hlé á meðferð, hafið hana á ný með lægri skammti eða hætt meðferð með Ojemda varanlega, allt eftir alvarleika. Látið lækninn vita tafarlaust ef einkenni koma fram hjá barninu, þ.á.m.:

- blóðnasir
 - höfuðverkur
 - barnið hóstar upp blóði eða blóðkekkjum
 - barnið kastar upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
 - rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir
 - ringlun
 - þvoglumælggi
 - sundl
 - máttleysistilfinning
- **húðkvillar.** Ojemda getur valdið útbrotum, þ.á.m. ljósnæmi (ástand þar sem húðin verður mjög viðkvæm fyrir sólarljósi og öðrum gerðum af útfjólubláu ljósi svo hún brennur auðveldlega). Reynið að koma í veg fyrir að barnið verði útsett fyrir sól því það getur kallað fram húðviðbrögð. Gerið viðeigandi varúðarráðstafanir eins og að láta barnið nota sólarvörn (sólarvarnarstuðull ≥ 50), sólgleraugu og/eða hlífðarfatnað meðan á meðferð með Ojemda stendur. Læknirinn gæti þurft að gera hlé á meðferð, lækka skammtinn eða hætta meðferð varanlega, allt eftir alvarleika viðbragðanna. Látið lækninn vita tafarlaust ef einkenni koma fram hjá barninu, þ.á.m.:

- mislitir flekkir á húðinni með upphleypum bólum
- flögnun, roði eða húðerting
- blöðrur
- útbrot

Það sem læknirinn athugar áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

- Barnið fer í blóðprufur til að meta lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst, einum mánuði eftir að hún hófst og reglulega meðan á meðferð með Ojemda stendur. Þetta er vegna þess að Ojemda getur valdið lifrарvandamálum. Ef það gerist gæti læknirinn gert hlé á meðferð, hætt meðferð varanlega eða lækkað skammtinn.
- Læknirinn mun fylgjast með vexti barnsins áður en meðferð hefst, reglulega meðan á henni stendur og eftir að meðferð er hætt. Þetta er vegna þess að Ojemda getur hægt á vaxtarhraða barnsins.

Börn yngri en 6 mánaða

Ekki er mælt með notkun Ojemda handa börnum yngri en 6 mánaða. Notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ojemda

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð áður en meðferð með Ojemda hefst. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Þetta er mjög mikilvægt þar sem sum lyf geta haft áhrif á verkun Ojemda eða aukið líkur á aukaverkunum hjá barninu. Ojemda getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka.

- gemfibrózil, lyf notað til að meðhöndla há gildi kólesteróls og blóðfitu
- karbamazepín, lyf notað til að stöðva flogaköst
- tacrolímus: lyf notað til að bæla ónæmiskerfi líkamans og koma í veg fyrir að líkaminn hafni líffæraígræðslu
- getnaðarvörn: ef notuð er hormónagetnaðarvörn til inntöku verður einnig að nota örugga sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá meðganga, brjóstagjöf og frjósemi)

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef eitthvað af ofangreindum lyfjum eru notuð (eða ef þú ert ekki viss). Læknirinn gæti ákveðið að aðlaga skammtinn.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Meðganga

Þrátt fyrir að þetta lyf sé fyrst og fremst ætlað ungum börnum getur það verið notað hjá eldri sjúklingum sem geta orðið þungaðir. Þessi kaflaður er ætlaður þeim sjúklingum.

- Ef þú ert þunguð eða grunar að þú sért þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað. Ojemda getur hugsanlega skaðað ófætt barn.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð á meðan þú notar lyfið. Gögn úr dýrarannsóknum hafa sýnt að Ojemda getur skaðað ófætt barnið.

Ef barn getur orðið þungað mun læknirinn framkvæma próf áður en meðferð með Ojemda hefst.

Getnaðarvarnir

Ef barnið getur orðið þungað þarf það að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ojemda stendur og í a.m.k. 28 daga eftir síðasta skammtinn af Ojemda.

Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna (svo sem getnaðarvarnarpillur, sprautur eða plástrar) virka e.t.v. ekki vel meðan á meðferð með Ojemda stendur. Nota skal örugga sæðishindrandi getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna (t.d. smokk) til að forðast þungun á meðan Ojemda er notað. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef barnið er karlkyns og er fært um að geta barn skal það nota örugga getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna meðan á meðferð með Ojemda stendur og í 2 vikur eftir að síðasti skammtur af Ojemda er tekinn.

Brjóstagið

Ekki er vitað hvort Ojemda berst í brjóstamjólk. Barnið þitt skal ekki gefa brjóst meðan á meðferð stendur og ekki í a.m.k. tvær vikur eftir að meðferð er hætt. Ráðfærðu þig við lækinn um hvernig best er að næra ungabarnið á þessum tíma.

Frjósemi

Áhrif Ojemda á frjósemi eru ekki þekkt. Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla og kvenna, áhrifin eru jafnvel óafturkræf. Ræddu við lækinn um möguleika til að auka líkur á að barnið geti eignast börn í framtíðinni.

Akstur og notkun véla

Ojemda getur haft aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni barnsins til aksturs, hjólreiða/rafskútunotkunar og notkunar véla eða athafna sem krefjast árvekni. Ef barnið fær sjóntruflanir, finnur fyrir þreytu eða máttleysi eða er þróttlaust skal það forðast þessar athafnir.

Þessum aukaverkunum er lýst í kafla 4.

Ræðið við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst. Sjúkdómur barnsins, einkenni og meðferðaraðstæður geta einnig haft áhrif á hæfni þess til þátttöku í athöfnum af þessum toga.

Ojemda inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverri 100 mg töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Ojemda

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að gefa

Læknirinn ákveður réttan skammt af Ojemda út frá líkamsstærð barnsins, þ.á.m. þyngd og hæð. Læknirinn getur ákveðið að gefa eigi barninu minni skammt ef það fær aukaverkanir. Meðferð verður haldið áfram svo lengi sem barnið hefur ávinning af henni og engar óásættanlegar aukaverkanir koma fram.

Hvernig gefa á lyfið

Barnið á að gleypa töflurnar heilar með vatni. Ekki má tyggja, skera eða mylja töflurnar. Ef barnið þitt getur ekki gleypst töflur er Ojemda líka til sem mixtúrduft, dreifa. Gefðu Ojemda einu sinni í viku með eða án matar.

Ef gefinn er stærri skammtur af Ojemda en mælt er fyrir um

Ef of mikið er gefið af Ojemda skal leita ráða hjá **lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum**. Sýnið þeim umbúðirnar utan af Ojemda og þennan fylgiseðil ef unnt er.

Ef gleymist að gefa Ojemda

- Ef 3 dagar eða færri líða frá því að taka átti vikuskammtinn skaltu gefa hann um leið og þú manst eftir því. Gefðu barninu síðan næsta skammt á sama vikudegi og vant er.
- Ef fleiri en 3 dagar líða frá því að taka átti skammtinn skaltu sleppa honum og gefa barninu næsta skammt á sama vikudegi og vant er.

Ef barnið kastar upp eftir töku Ojemda

Ef barnið kastar upp strax eftir töku Ojemda skaltu gefa barninu skammtinn aftur. Ef þú ert í vafa um hvort gefa eigi annan skammt skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að gefa Ojemda

Gefið Ojemda eins lengi og læknirinn ráðleggur. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum frá lækninum. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu gjöf lyfsins og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvert eftirfarandi einkenna hjá barninu:

- Miklar blæðingar, svo sem blóðnasir sem hætta ekki.
- Vísbendingar um blæðingar innan æxlis eins og skyndilegur náladofi, máttleysi, dofi eða skyndilegur og mikill höfuðverkur, ógleði eða uppköst, ringlun eða óskýrt tal.
- Útbrot, útbrot sem líkjast þrymlabólum, flögnun, roði í húð eða erting, bólur eða smáir nabbar, blöðrur. Þetta geta verið merki um alvarleg húðútbrot.
- Sólbruni eftir að hafa verið í sól. Mælt er með því að gera varúðarráðstafanir þegar verið er í sól, svo sem að nota sólarvörn (sólarvarnarstuðull ≥ 50), sólgleraugu og/eða hlífðarfatnað.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar á hárlit
- Preyta
- Lítil fjöldi rauðra blóðkorna sem getur valdið þreytu og fólri húð
- Hækkuð gildi ensíma (hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði), ensím sem losnar út í blóðrásina við vöðvaskemmdir
- Uppköst
- Lítið magn fosfats í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Höfuðverkur

- Þurr húð
- Hiti
- Hægur vöxtur (vaxtarskerðing)
- Þrymlabólur
- Hækkuð gildi ensíma í lifur barnsins (hækkað gildi aspartat amínótransferasa)
- Hækkuð gildi ensíma (hækkun á laktatdehýdrógenasa í blóði) sem geta bent til að barnið sé með vefjaskemmd af einhverjum toga.
- Ógleði
- Hægðatregða
- Sýking í nefi eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarvegur)
- Þroti (bjúgur)
- Sýking í naglbeði
- Minnkuð matarlyst
- Magaverkir (kviðverkir)
- Lítið magn kalíums í blóði (blóðkalíumlækkun)
- Bólga í slímhúð í munni (munnbólga)
- Kláði í húð
- Niðurgangur
- Þyngdartap
- Hækkuð gildi ensíma í lifur barnsins (hækkað gildi alanín amínótransferasa)
- Verkur í handleggjum og fótleggjum (verkur í útlimum)
- Breytingar á húðlit
- Hármisssir
- Vöðvaverkur
- Minnkaður fjöldi eitilfrumna, tegund hvítra blóðfrumna
- Hækkað gildi efnis sem myndast við niðurbrot rauðra blóðkorna (aukning á gallrauða í blóði)
- Lítið magn albúmíns í blóði (blóðalbúmínlækkun)
- Lág natríumgildi í blóði (natríumskortur)
- Liðverkir
- Veirusýking
- Minnkaður fjöldi hvítra blóðfrumna
- Roði í húð (hitapöt)

Algengar (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Aukinn fjöldi rauðkyrninga, tegund hvítra blóðfrumna
- Þroti í augnloki (blepharitis)
- Augnþurrkur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ojemda

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðir eru skemmdar eða ef eitthvað bendir til að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ojemda inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tovorafenib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af tovorafenibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Vatnsfrí kísilkvoða, kópovidón, natríum kroskarmellósi, magnesíum sterat, örkristallaður sellulósi.
Töfluhúð: hýprómellósi, makrógól, títantvíoxíð, gult járnnoxíð, rautt járnnoxíð.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lýsing á útliti Ojemda og pakkningastærðir

Ojemda 100 mg töflur eru appelsínugular, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, merktar með „100“ á annarri hliðinni og „D101“ á hinn hliðinni. Þær eru í þynnum sem innihalda 4, 5 eða 6 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur 16, 20 eða 24 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ojemda 25 mg/ml mixtúruðuft, dreifa tovorafenib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota eingöngu ætlað barninu þínu. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu þínu.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem barnið þitt fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á barnið í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ojemda og við hverju það er gefið
2. Áður en byrjað er að gefa Ojemda
3. Hvernig gefa á Ojemda
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ojemda
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ojemda og við hverju það er gefið

Ojemda inniheldur virka efnið tovorafenib og tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteínkínasahemlar.

Það er notað hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, til meðferðar á tróðæxli af lágrí gráðu hjá börnum (paediatric low-grade glioma). Þessi tegund heilaæxlis myndast í taugatróðsfrumum sem styðja við og vernda taugafrumur í heila og mænu. Tróðæxli eru flokkuð í stig, frá 1 til 4, sem gefa til kynna hversu ágengar æxlisfrumurnar eru. Tróðæxli á stigi 1 eða 2 teljast tróðæxli af lágrí gráðu.

Ojemda er notað hjá sjúklingum, 6 mánaða og eldri, með heilaæxli sem:

- eru með frávik í BRAF-geni (BRAF-samruna eða umröðun eða BRAF V600-stökkbreytingu) og
- hefur komið aftur eftir fyrri meðferð eða hefur ekki svarað fyrri meðferð.

Læknirinn mun framkvæma próf til að ganga úr skugga um að Ojemda sé rétta lyfið fyrir barnið þitt áður en meðferð er hafin.

2. Áður en byrjað er að gefa Ojemda

Ekki má gefa Ojemda

- ef barnið er með ofnæmi fyrir tovorafenibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækni barnsins áður en Ojemda er notað. Læknirinn þarf að vita ef barnið:

- er með **blæðingavandamál. Ojemda getur valdið blæðingavandamálum, þar með talið blæðingu inni í æxlinu.** Notkun lyfja sem koma í veg fyrir blóðstorknun, svo sem segavarnarlyfja eða blóðflöguhemjandi lyfja, getur aukið hættuna á blæðingavandamálum meðan á meðferð með Ojemda stendur. Ef blæðingavandamál koma fram gæti læknirinn gert hlé á meðferð, hafið hana á ný með lægri skammti eða hætt meðferð með Ojemda varanlega, allt eftir alvarleika. Látið lækninn vita tafarlaust ef einkenni koma fram hjá barninu, þ.á.m.:
 - blóðnasir
 - höfuðverkur
 - barnið hóstar upp blóði eða blóðkekkjum
 - barnið kastar upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
 - rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir
 - ringlun
 - þvoglumælggi
 - sundl
 - máttleysistilfinning
- **húðkvillar.** Ojemda getur valdið útbrotum, þ.á.m. ljósnæmi (ástand þar sem húðin verður mjög viðkvæm fyrir sólarljósi og öðrum gerðum af útfjólubláu ljósi svo hún brennur auðveldlega). Reynið að koma í veg fyrir að barnið verði útsett fyrir sól því það getur kallað fram húðviðbrögð. Gerið viðeigandi varúðarráðstafanir eins og að láta barnið nota sólarvörn (sólarvarnarstuðull ≥ 50), sólgleraugu og/eða hlífðarfatnað meðan á meðferð með Ojemda stendur. Læknirinn gæti þurft að gera hlé á meðferð, lækka skammtinn eða hætta meðferð varanlega, allt eftir alvarleika viðbragðanna. Látið lækninn vita tafarlaust ef einkenni koma fram hjá barninu, þ.á.m.:
 - mislitir flekkir á húðinni með upphleypum bólum
 - flögnun, roði eða húðerting
 - blöðrur
 - útbrot

Það sem læknirinn athugar áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

- Barnið fer í blóðprufur til að meta lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst, einum mánuði eftir að hún hófst og reglulega meðan á meðferð með Ojemda stendur. Þetta er vegna þess að Ojemda getur valdið lifrarvandamálum. Ef það gerist gæti læknirinn gert hlé á meðferð, hætt meðferð varanlega eða lækkað skammtinn.
- Læknirinn mun fylgjast með vexti barnsins áður en meðferð hefst, reglulega meðan á henni stendur og eftir að meðferð er hætt. Þetta er vegna þess að Ojemda getur hægt á vaxtarhraða barnsins.

Börn yngri en 6 mánaða

Ekki er mælt með notkun Ojemda handa börnum yngri en 6 mánaða. Notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ojemda

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð áður en meðferð með Ojemda hefst. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Þetta er mjög mikilvægt þar sem sum lyf geta haft áhrif á verkun Ojemda eða aukið líkur á aukaverkunum hjá barninu. Ojemda getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka.

- gemfibrózil, lyf notað til að meðhöndla há gildi kólesteróls og blóðfitu
- karbamazepín, lyf notað til að stöðva flogaköst
- tacrolímus: lyf notað til að bæla ónæmiskerfi líkamans og koma í veg fyrir að líkaminn hafni líffæraígræðslu
- getnaðarvörn: ef notuð er hormónagetnaðarvörn til inntöku verður einnig að nota örugga sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá meðganga, brjóstagjöf og frjósemi)

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef eitthvað af ofangreindum lyfjum eru notuð (eða ef þú ert ekki viss). Læknirinn gæti ákveðið að aðlaga skammtinn.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Meðganga

Þrátt fyrir að þetta lyf sé fyrst og fremst ætlað ungum börnum getur það verið notað hjá eldri sjúklingum sem geta orðið þungaðir. Þessi kaflaður er ætlaður þeim sjúklingum.

- Ef þú ert þunguð eða grunar að þú sért þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað. Ojemda getur hugsanlega skaðað ófætt barn.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð á meðan þú notar lyfið. Gögn úr dýrarannsóknunum hafa sýnt að Ojemda getur skaðað ófætt barnið.

Ef barn getur orðið þungað mun læknirinn framkvæma próf áður en meðferð með Ojemda hefst.

Getnaðarvarnir

Ef barnið getur orðið þungað þarf það að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ojemda stendur og í a.m.k. 28 daga eftir síðasta skammtinn af Ojemda.

Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna (svo sem getnaðarvarnarpillur, sprautur eða plástrar) virka e.t.v. ekki vel meðan á meðferð með Ojemda stendur. Nota skal örugga sæðishindrandi getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna (t.d. smokk) til að forðast þungun á meðan Ojemda er notað. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef barnið er karlkyns og er fært um að geta barn skal það nota örugga getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormóna meðan á meðferð með Ojemda stendur og í 2 vikur eftir að síðasti skammtur af Ojemda er tekinn.

Brjóstagið

Ekki er vitað hvort Ojemda berst í brjóstamjólk. Barnið þitt skal ekki gefa brjóst meðan á meðferð stendur og ekki í a.m.k. tvær vikur eftir að meðferð er hætt. Ráðfærðu þig við lækinn um hvernig best er að næra ungabarnið á þessum tíma.

Frjósemi

Áhrif Ojemda á frjósemi eru ekki þekkt. Lyfið getur hugsanlega haft áhrif á frjósemi karla og kvenna, áhrifin eru jafnvel óafturkræf. Ræddu við lækinn um möguleika til að auka líkur á að barnið geti eignast börn í framtíðinni.

Akstur og notkun véla

Ojemda getur haft aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni barnsins til aksturs, hjólreiða/rafskútunotkunar og notkunar véla eða athafna sem krefjast árvekni. Ef barnið fær sjóntruflanir, finnur fyrir þreytu eða máttleysi eða er þróttlaust skal það forðast þessar athafnir.

Þessum aukaverkunum er lýst í kafla 4.

Ræðið við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst. Sjúkdómur barnsins, einkenni og meðferðaraðstæður geta einnig haft áhrif á hæfni þess til þátttöku í athöfnum af þessum toga.

Ojemda inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríumi í hverju glasi með mixtúrdufti, dreifu þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Ojemda

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að gefa

Lækinnirinn ákveður réttan skammt af Ojemda út frá líkamsstærð barnsins, þ.á.m. þyngd og hæð.

Lækinnirinn getur ákveðið að gefa eigi barninu minni skammt ef það fær aukaverkanir.

Meðferð verður haldið áfram svo lengi sem barnið hefur ávinning af henni og engar óásættanlegar aukaverkanir koma fram.

Hvernig gefa á lyfið

Lesa skal notkunarleiðbeiningar í lok fylgiseðilsins til að fá upplýsingar um undirbúning og gjöf mixtúrudufts, dreifu.

Gefðu Ojemda einu sinni í viku með eða án matar.

Ef gefinn er stærri skammtur af Ojemda en mælt er fyrir um

Ef of mikið er gefið af Ojemda skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða

hjúkrunarfræðingnum. Sýnið þeim umbúðirnar utan af Ojemda og þennan fylgiseðil ef unnt er.

Ef gleymist að gefa Ojemda

- Ef 3 dagar eða færri líða frá því að taka átti vikuskammtinn skaltu gefa hann um leið og þú manst eftir því. Gefðu barninu síðan næsta skammt á sama vikudegi og vant er.
- Ef fleiri en 3 dagar líða frá því að taka átti skammtinn skaltu sleppa honum og gefa barninu næsta skammt á sama vikudegi og vant er.

Ef barnið kastar upp eftir töku Ojemda

Ef barnið kastar upp strax eftir töku Ojemda skaltu gefa barninu skammtinn aftur. Ef þú ert í vafa um hvort gefa eigi annan skammt skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að gefa Ojemda

Gefið Ojemda eins lengi og lækinnirinn ráðleggur. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum frá læknum. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu gjöf lyfsins og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvert eftirfarandi einkenna hjá barninu:

- Miklar blæðingar svo sem blóðnasir sem hætta ekki.
- Vísbendingar um blæðingar innan æxlis eins og skyndilegur náladofi, máttleysi, dofi eða skyndilegur og mikill höfuðverkur, ógleði eða uppköst, ringlun eða óskýrt tal.
- Útbrot, útbrot sem líkjast þrymlabólum, flögnun, roði í húð eða erting, bólur eða smáir nabbar, blöðrur. Þetta geta verið merki um alvarleg húðútbrot.
- Sólbruni eftir að hafa verið í sól. Mælt er með því að gera varúðarráðstafanir þegar verið er í sól, svo sem að nota sólarvörn (sólarvarnarstuðull ≥ 50), sólgleraugu og/ eða hlífðarfatnað).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar á hárlit
- Þreyta
- Lítill fjöldi rauðra blóðkorna sem getur valdið þreytu og fölri húð

- Hækkuð gildi ensíma (hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði), ensím sem losnar út í blóðrásina við vöðvaskemmdir
- Uppköst
- Lítið magn fosfats í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Höfuðverkur
- Þurr húð
- Hiti
- Hægur vöxtur (vaxtarskerðing)
- Þrymlabólur
- Hækkuð gildi ensíma í lifur barnsins (hækkað gildi aspartat amínótransferasa)
- Hækkuð gildi ensíma (hækkun á laktatdehýdrógenasa í blóði) sem geta bent til að barnið sé með vefjaskemmd af einhverjum toga.
- Ógleði
- Hægðatregða
- Sýking í nefi eða hálsi (sýking í efri hluta öndunarvegna)
- Þroti (bjúgur)
- Sýking í naglbeði
- Minnkuð matarlyst
- Magaverkir (kviðverkir)
- Lítið magn kalíums í blóði (blóðkalíumlækkun)
- Bólga í slímhúð í munni (munnbólga)
- Kláði í húð
- Niðurgangur
- Þyngdartap
- Hækkuð gildi ensíma í lifur barnsins (hækkað gildi alanín amínótransferasa)
- Verkur í handleggjum og fótleggjum (verkur í útlimum)
- Breytingar á húðlit
- Hármisssir
- Vöðvaverkur
- Minnkaður fjöldi eitilfrumna, tegund hvítra blóðfrumna
- Hækkað gildi efnis sem myndast við niðurbrot rauðra blóðkorna (aukning á gallrauða í blóði)
- Lítið magn albúmíns í blóði (blóðalbúmínlækkun)
- Lág natríumgildi í blóði (natríumskortur)
- Liðverkir
- Veirusýking
- Minnkaður fjöldi hvítra blóðfrumna
- Roði í húð (hitapöt)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Aukinn fjöldi rauðkyrninga, tegund hvítra blóðfrumna
- Þroti í augnloki (blepharitis)
- Augnþurrkur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ojemda

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Nota skal mixtúruna innan 15 mínútna frá blöndun.

Ekki skal nota lyfið ef öryggisinnisgli á loki glassins vantar eða hefur verið rofið.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðir eru skemmdar eða ef eitthvað bendir til að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ojemda inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tovorafenib. Eitt glas inniheldur 300 mg af tovorafenibi. Eftir blöndun gefur eitt glas með mixtúrudufti, dreifu 12 ml af tovorafenibi í styrkleikanum 25 mg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru: Kópóvidón, örkristallaður sellulósi, mannítól (E421), natríum lárýlsúlfat, simetikón, maltódestrín, vatnsfrí kísilkvoða, súkralósaduft, jarðarberjabragðefni (inniheldur maltódestrín, tríasetín, bragðefni).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lýsing á útliti Ojemda og pakkningastærðir

Ojemda 25 mg/ml mixtúruduft, dreifa er hvítt eða beinhvítt duft í glæru glasi sem er í pakkningu með þrýstimillistykki fyrir glas og 20 ml sprautu til skömmtunar.

Hver ml af blönduðu Ojemda mixtúrudufti, dreifu með jarðarberjabragði inniheldur 25 mg af tovorafenibi. Eftir blöndun gefur hvert glas með mixtúru, dreifu 300 mg í 12 ml af tovorafenibi í styrkleikanum 25 mg/ml.

Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Frakkland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lesið fylgiseðilinn áður en þið kynnið ykkur þessar notkunarleiðbeiningar.

Þessar notkunarleiðbeiningar innihalda mikilvægar upplýsingar um hvern eigi að undirbúa, mæla og gefa skammt af Ojemda 25 mg/ml mixtúrudufti, dreifu.

- Lesið þessar notkunarleiðbeiningar vandlega áður en skammtur af Ojemda er undirbúinn, mældur og gefinn í fyrsta skipti og í hvert skipti sem skammtur er endurnýjaður því nýjar upplýsingar gætu hafa bæst við. Þessar upplýsingar koma ekki í staðinn fyrir samtal við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing um sjúkdóminn eða meðferðina hjá barninu þínu.
- Læknir eða lyfjafræðingur sýnir hvernig á að undirbúa, mæla og gefa skammt af Ojemda á réttan hátt. Leitið upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi ef spurningar vakna.
- Gefið Ojemda nákvæmlega eins og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um.
- Þú munt fá Ojemda í pakkningu sem inniheldur glas með dufti, 20 ml munngjafarsprautu og millistykki fyrir glas. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing ef einn eða fleiri hluti vantar.
- Glasið er úr gleri. Notið ekki glasið ef það er brotið eða skemmt. Ekki skal nota Ojemda ef öryggisinnsgli á loki vantar eða hefur verið rofið. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá nýtt glas.
- Ekki skal nota Ojemda eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Hafið samband við lyfjafræðing ef fyrningardagsetning er liðin.
- Notið aðeins vatn við stofuhita við undirbúning Ojemda.
- **Gefa þarf** hvern skammt **innan 15 mínútna** frá því að lyfið hefur verið útbúið.
- Hvert glas, millistykki fyrir glas og sprauta af Ojemda eru **eingöngu einnota**.
- Geymið glasið, millistykkið og sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.

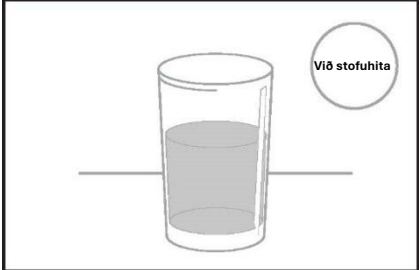
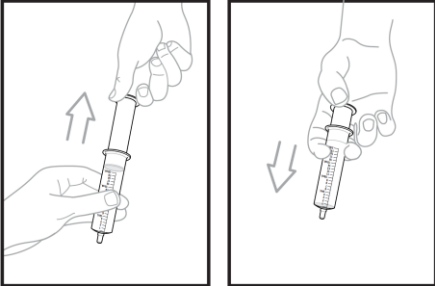
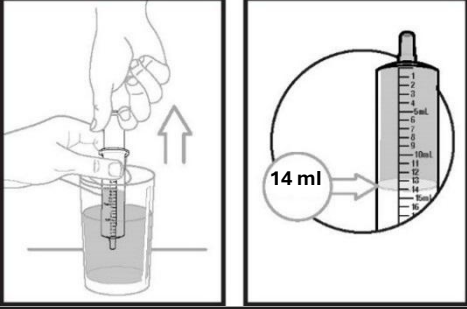
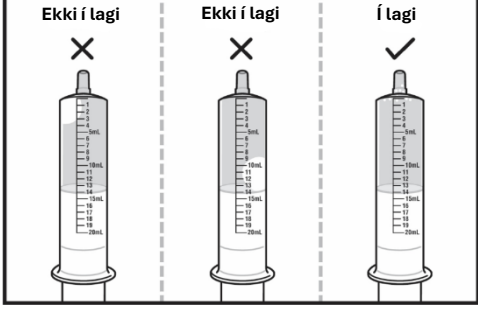
Hafið eftirfarandi búnað til reiðu:	
Í pakkningu:  Glas með tappa Millistykki fyrir glas 20 ml munngjafar-sprauta	Ekki í pakkningu: • 1 tómur, hreinn bolli • Vatn við stofuhita (15 - 30°C) • ENFit sprauta og ENFit millistykki (ef Ojemda mixtúra, dreifa er notuð eða gefin um magasondu)

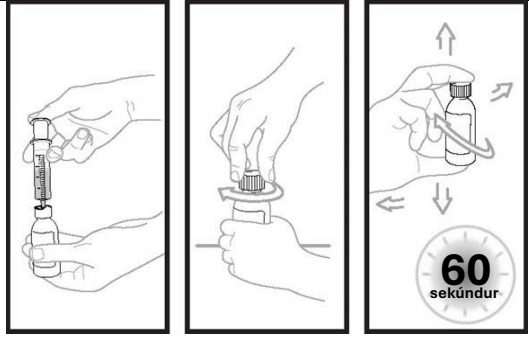
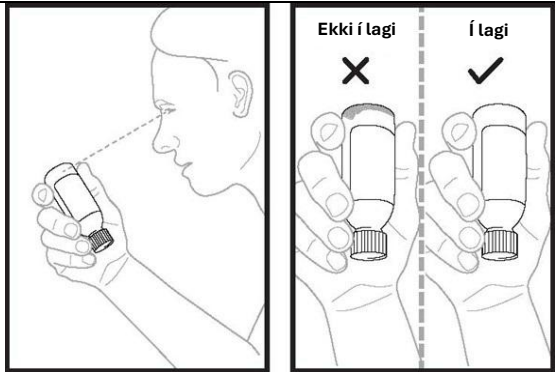
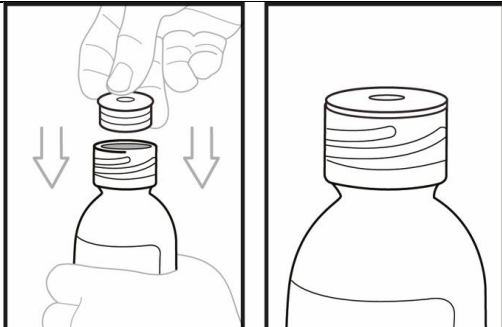
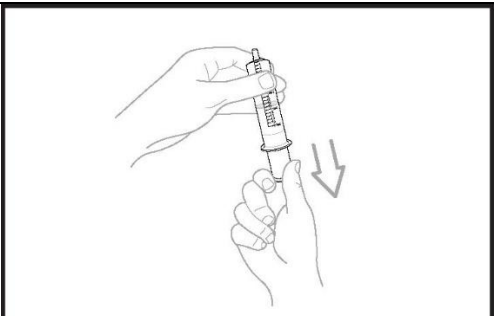
Notið ávallt munngjafarsprautuna í pakkningunni til að tryggja að ávísaður skammtur sé mældur rétt. Á 20 ml munngjafarsprautunni eru strik sem hjálpa til við að mæla ávísaðan skammt af Ojemda á réttan hátt. Strikin á sprautuhólki munngjafarsprautunnar samsvara millilítrum (ml).

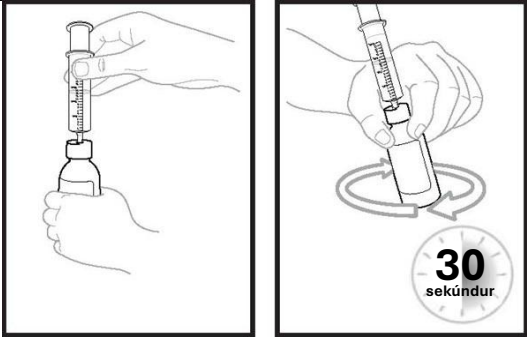
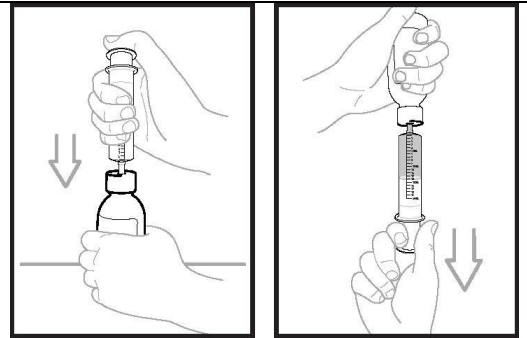
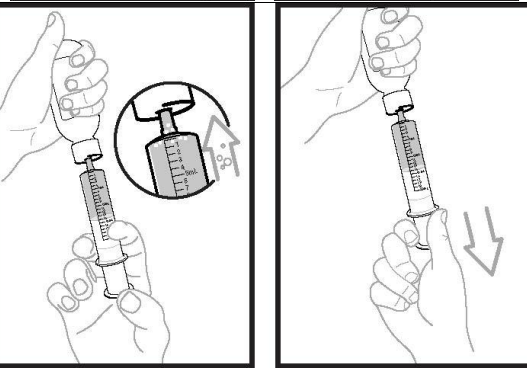
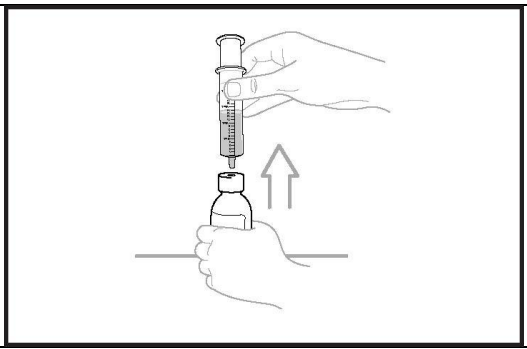
Athugið: Það gæti þurft að útbúa 2 glös með mixtúrudufti til að ná ávísuðum skammti af Ojemda. Ef nota þarf 2 glös:

- bætið alltaf nákvæmlega 14 ml af vatni við stofuhita í hvort glas **og**
- útbúið og gefið skammt af Ojemda úr fyrra glasinu og endurtakið svo sömu skref til að útbúa og gefa skammt af Ojemda úr seinna glasinu.

- Hægt er að gefa Ojemda um munn með 20 ml munngjafarsprautunni eða um magasondu sem er **að lágmarki 12 French** að stærð með ENFit sprautu.
 - Fylgið hluta A, **skrefum 1 til 19**, ef Ojemda er gefið **um munn**.
 - Fylgið hluta B, **skrefum 20 til 25**, ef Ojemda er gefið **um magasondu**.

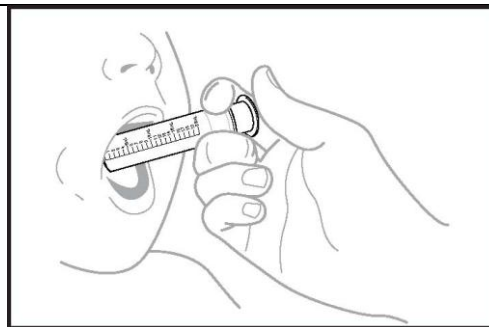
A HLUTI: LYFIÐ GEFIÐ MEÐ MUNNGJAFARSPRAUTU	
Skref 1. Þvoið og þurrkið hendur áður en skammtur af Ojemda er útbúinn, mældur og gefinn.	
Skref 2. Setjið búnaðinn á hreint og slétt vinnusvæði.	
Skref 3. Fyllið bolli til hálfis með vatni við stofuhita (um 15°C - 30°C). Ekki nota kalt vatn.	
Skref 4. Fjarlægið loft úr munngjafarsprautunni. Dragið stimpilinn upp í munngjafarsprautuna eins langt og mögulegt er og þrýstið honum svo alveg niður aftur. Þetta hjálpar til við að fjarlægja allt loft úr sprautunni.	
Skref 5. Setjið stútinn á munngjafarsprautunni í vatnið. Dragið vatn upp í munngjafarsprautuna að 14 ml mælistrikinu með því að draga stimpilinn upp.	
Skref 6. Takið munngjafarsprautuna úr bollanum. Snúið stútnum á sprautunni upp og kannið hvort loftbólur séu til staðar. Ef stórar loftbólur sjást í munngjafarsprautunni sprautið þá vatninu aftur í bollann og dragið aftur upp vatn að 14 ml mælistrikinu. Endurtakið skref 6 þangað til engar stórar loftbólur eru til staðar. Lítlar loftbólur eru í lagi. Leggið munngjafarsprautuna til hliðar.	
Skref 7. Opnið glasið með duftinu með því að þrýsta fast niður á lokið og snúa því til vinstri (rangsælis). • Ekki henda lokinu. • Fjarlægið öryggisinnsglið. Ekki nota glasið með duftinu ef öryggisinnsgli á loki vantar eða hefur verið rofið. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing ef öryggisinnsglið er rofið.	

Skref 8. Stingið stútnum á munngjafarsprautunni ofan í opið á glasinu. Þrýstið á stimpilinn og sprautið nákvæmlega 14 ml af vatni í glasið. - Takið stútninn á tómri munngjafarsprautunni úr glasinu og leggið sprautuna til hliðar. - Setjið lokið strax aftur á glasið með því að þrýsta því niður um leið og lokinu er snúið til hægri (réttisælis). - Hristið glasið vel í allar áttir í 60 sekúndur.	
Skref 9. Snúið glasinu á hvolf til að kanna hvort eitthvað af duftinu sitji fast innan á glasinu. - Ef duftið er enn sýnilegt í glasinu skal halda áfram að hrista glasið í 15 sekúndur í viðbót þangað til ekkert duft er lengur sýnilegt. Ekki hrista glasið í meira en 2 mínútur samtals. - Skoðaðu glasið til að ganga úr skugga um að ekkert af duftinu sé lengur sýnilegt. - Ef duft er ennþá sýnilegt í glasinu skal hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing og biðja um nýtt glas.	
Skref 10. Snúið glasinu aftur á hvolf og snúið því fram og til baka í 30 sekúndur. - Setjið glasið á slétt, hreint vinnusvæði. - Takið lokið af og gangið úr skugga um að ekkert sé fast í stútnum á glasinu. - Ef efni er fast í stútnum setjið lokið þá á aftur, snúið glasinu á hvolf og snúið því fram og til baka í 15 sekúndur til viðbótar. - Látið glasið standa í 60 sekúndur svo megnið af froðunni leysist upp. Athugið: Froðumyndun í glasinu dregur úr magni Ojemda mixtúru, dreifu til inntöku.	
Skref 11. Opnið glasið með því að þrýsta fast niður á lokið og snúa því til vinstri (rangsælis). Ekki henda lokinu. Setjið millistykkið tryggilega ofan í glasið með því að þrýsta því þéttingsfast í op glassins. Efri brún millistykkisins ætti að nema við efsta hluta opsins á glasinu. Ekki fjarlægja millistykkið eftir að það hefur verið sett ofan í glasið.	
Skref 12. Kannið hver skammturinn sem lækinn ávísar er í millilítrum (ml). Takið munngjafarsprautuna aftur upp. Hvert strik á munngjafarsprautunni samsvarar 1 ml. Dragið loft upp í munngjafarsprautuna með því að draga stimpilinn upp að ávísuðum skammti. Ef ávísaður skammtur er t.d. 12 ml þá skal draga stimpilinn á sprautunni upp að 12 ml strikinu.	

Skref 13. Stingið stútnum á munngjafarsprautunni inn í millistykkið. - Stútur munngjafarsprautunnar ætti að passa vel í gatið á millistykkinu. - Hafið munngjafarsprautuna fasta við glasið. Þegar munngjafarsprautan er komin á sinn stað skal halda um glasið þar sem stútur sprautunnar fer inn í millistykkið og snúa glasinu með mixtúrunni, dreifunni fram og til baka í 30 sekúndur.	
Skref 14. Sprautið loftinu úr munngjafarsprautunni ofan í glasið. Haldið munngjafarsprautunni þar sem hún er og hvolfið glasinu. Til að mæla ávísaðan skammt skal stútur munngjafarsprautunnar vísa upp á við um leið og stimpillinn er dreginn út þangað til efri brún stimpilsins nemur við ávísaðan skammt í ml.	
Skref 15. Á meðan sprautan er enn í glasinu skal fjarlægja loftbólur úr munngjafarsprautunni með því að sprauta Ojemda varlega aftur í glasið og draga svo stimpilinn aftur upp að ávísuðum skammti. Endurtakið skref 15 þangað til að fáar eða engar loftbólur eru eftir eða ef rangur skammtur hefur verið dreginn upp í munngjafarsprautuna. Athugið: Aðeins skal nota allt að 12 ml af Ojemda úr hverju glasi sem hefur verið útbúið. - Ef ávísaður skammtur er hærri en 12 ml (300 mg) skal taka eins jafnan skammt úr tilbúnu glösunum og mögulegt er. - Ef skammturinn er t.d. 13 ml skal fyrst draga upp 6 ml úr fyrra glasinu sem búið er að útbúa og svo 7 ml úr seinna glasinu.	
Skref 16. Hafið stútinn á munngjafarsprautunni í millistykkinu um leið og glasinu er snúið varlega svo það vísi upp. Setjið glasið aftur á slétt vinnusvæði. Fjarlægjið stútinn á munngjafarsprautunni úr millistykkinu með því að toga varlega beint upp. Ekki halda um stimpilinn á munngjafarsprautunni því þá gæti hann losnað úr sprautunni.	
Skref 17. Kannið aftur hvort efsti hlutinn á stimplinum nemi örugglega við strikið sem samsvarar ávísuðum skammti. Ef skammturinn er ekki sá sem ávísað var í ml endurtakið þá skref 15 til 17. Ef skammtur af Ojemda er gefinn um munn framkvæmið þá skref 18. Ef skammtur af Ojemda er gefinn um magasondu farið þá í hluta B. Gefa þarf Ojemda innan 15 mínútna frá því að lyfið hefur verið útbúið.	

Skref 18. Barnið á að sitja upprétt þegar það fær skammt af Ojemda. Setjið stútinn á munngjafarsprautunni upp í munninn, á innanverða kinnina.

- Sprautið lyfinu varlega í munninn með því að þrýsta stimplinum niður.
- **Ekki** beita valdi þegar þrýst er á stimpilinn. Þá gæti barninu svelgst á.
- Leyfið barninu að kyngja á meðan Ojemda er gefið. Barnið má drekka vökva um leið og það hefur kyngt Ojemda.
- Gangið úr skugga um að allur skammturinn af Ojemda sé gefinn.
- Ef nota þarf 2 glös af Ojemda til að útbúa ávísaðan skammt skal endurtaka **hluta A, skref 1 til 18** fyrir seinna glasið.
- Fargið tilbúinni mixtúru, dreifu af Ojemda hafi hún ekki verið gefin innan 15 mínútna.



Skref 19: Sjá **hluta C** varðandi leiðbeiningar um „Hvernig á að farga notuðum, útrunnum eða ónotuðum glösum af Ojemda og munngjafarsprautum“.

HLUTI B: LYFIÐ GEFIÐ UM MAGASONDU

Áður en skammtur af Ojemda **mixtúru, dreifu** er gefinn um magasondu lesið þá eftirfarandi upplýsingar og talið við lækni barnsins áður en farið er í **skref 20**:

- Hægt er að gefa Ojemda um magasondu eftir fyrirmælum læknisins.
- Notið aðeins magasondu sem er að **lágmarki 12 French að stærð**.
- Notið ávallt 20 ml munngjafarsprautuna (í pakkningunni) til að útbúa hvern skammt af Ojemda í glasinu.
- Notið ávallt 20 ml ENFit sprautu og ENFit millistykki (hvorugt er í pakkningunni) til að mæla og gefa hvern skammt af Ojemda um magasondu.

Skref 20. Skolið magasonduna samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda áður en skammtur af Ojemda er gefinn.

Skref 21.

Fylgið **skrefum 1 til 11 í hluta A** til að útbúa Ojemda og notið 20 ml munngjafarsprautuna. Þá skal fylgja **skrefum 12 til 17 í hluta A** þegar skammtur af Ojemda er dreginn upp með því að nota ENFit sprautuna og ENFit millistykkið.

Skref 22. Tengid 20 ml ENFit sprautuna sem inniheldur Ojemda við magasonduna.

Skref 23. Beitið jöfnum þrýstingi þegar þrýst er á stimpilinn svo allur skammturinn af Ojemda berist um magasonduna.

Skref 24. Eftir gjöf hvers skammts af Ojemda um magasonduna þarf að skola sonduna samkvæmt leiðbeiningum frá framleiðanda. Ef nota þarf 2 flöskur **endurtakið þá skref 21** og gefið restina af skammtinum strax.

Skref 25. Sjá **hluta C** varðandi leiðbeiningar um „Hvernig á að farga notuðum, útrunnum eða ónotuðum glösum af Ojemda og munngjafarsprautum“.

HLUTI C: Hvernig á að farga notuðum, útrunnum eða ónotuðum glösum af Ojemda og munngjafarsprautum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

VIÐAUKI IV
NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU SKILYRTS
MARKADSLEYFIS

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Skilyrt markaðsleyfi**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu skilyrts markaðsleyfis eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).