

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ojemda 100 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tovorafenibo (*tovorafenibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Oranžinė, ovali, plėvele dengta tabletė (16 mm ilgio ir 9 mm pločio), kurios vienoje pusėje įspausta „100“, o kitoje „D101“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Ojemda monoterapija yra skirta gydyti 6 mėnesių ir vyresnius vaikus, kuriems nustatyta mažo laipsnio glioma (MLG) su BRAF suliejimu ar pertvarkymu arba BRAF V600 mutacija, kuriems liga progresavo po vieno ar daugiau prieš tai taikyto sisteminio gydymo (pacientų parinkimas atsižvelgiant į biologinius žymenis aprašomas 4.2 skyriuje).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą tovorafenibu turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

#### Pacientų parinkimas

Prieš vartojant tovorafenibą, patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta, kad pacientui yra BRAF suliejimas ar pertvarkymas arba BRAF V600 mutacija, naudojant CE ženklų pažymėtą atitinkamos paskirties *in vitro* diagnostikos (angl. *in vitro diagnostic, IVD*) medicinos priemonę. Jei CE ženklų pažymėtos *IVD* priemonės nėra, BRAF suliejimas ar pertvarkymas arba BRAF V600 mutacija turi būti nustatyti naudojant kitą patvirtintą tyrimą.

#### Dozavimas

Rekomenduojama tovorafenibo dozė, apskaičiuojama pagal kūno paviršiaus plotą (KPP), yra 380 mg/m<sup>2</sup> kartą per savaitę. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 600 mg kartą per savaitę (žr. 1 lentelę).

Ojemda galima vartoti kaip greito atpalaidavimo tabletes (žr. 1 lentelę) arba kaip geriamąją suspensiją (žr. tovorafenibo 25 mg/ml miltelių geriamajai suspensijai PCS).

Rekomenduojama dozė pacientams, kurių KPP yra mažesnis kaip 0,3 m<sup>2</sup>, nenustatyta.

**1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal kūno paviršiaus plotą**

Kūno paviršiaus plotas	Rekomenduojama dozė (kartą per savaitę)
0,30–0,89 m <sup>2</sup>	Žr. <u>tororafenibo</u> miltelių geriamajai suspensijai PCS
0,90–1,12 m <sup>2</sup>	400 mg
1,13–1,39 m <sup>2</sup>	500 mg
≥ 1,40 m <sup>2</sup>	600 mg

*Gydymo trukmė*

Gydymas tororafenibu kartą per savaitę turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo, klinikinės naudos praradimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

*Praleistos ar pavėluotos dozės*

Jei nuo to laiko, kai turėjo būti vartojama dozė, praėjo 3 dienos ar mažiau, praleistą dozę reikia suvartoti kaip įmanoma greičiau ir kitą dozę vartoti įprastą numatytą dieną.

Jei nuo to laiko, kai turėjo būti vartojama dozė, praėjo daugiau kaip 3 dienos, praleistos dozės nevartoti ir kitą dozę vartoti įprastą numatytą dieną.

Tarp dozių turi būti išlaikomas mažiausiai 4 dienų intervalas.

*Vėmimas*

Jei iškart po dozės suvartojimo pacientas vemia, dozę reikia suvartoti pakartotinai.

*Dozės keitimas*

Siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti sumažinti dozę, pertraukti ar nutraukti gydymą.

Rekomenduojamas dozės mažinimas pasireiškus tororafenibo tablečių nepageidaujamoms reakcijoms pateiktas 2 lentelėje.

**2 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms**

Kūno paviršiaus plotas	Pirmasis dozės mažinimas	Antrasis dozės mažinimas
0,30–1,12 m <sup>2</sup>	Kartą per savaitę skirti geriamąją suspensiją (žr. tororafenibo miltelių geriamajai suspensijai PCS)	Kartą per savaitę skirti geriamąją suspensiją (žr. tororafenibo miltelių geriamajai suspensijai PCS)
1,13–1,39 m <sup>2</sup>	400 mg kartą per savaitę	Kartą per savaitę skirti geriamąją suspensiją (žr. tororafenibo miltelių geriamajai suspensijai PCS)
≥ 1,40 m <sup>2</sup>	500 mg kartą per savaitę	400 mg kartą per savaitę

Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus tororafenibo nepageidaujamoms reakcijoms pateiktas 3 lentelėje.

**3 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms**

NRV sunkumas <sup>a</sup>	Dozės keitimas <sup>b</sup>
<i>Kraujavimas ir intranavikinis kraujavimas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netoleruojamas 2 laipsnio</li> <li>• 3 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirmasis bet koks 4 laipsnio pasireiškimas</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasikartojantis 4 laipsnio</li> </ul>	Nutraukti vartojimą visam laikui.
<i>Toksinis poveikis odai, įskaitant jautrumą šviesai</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netoleruojamas 2 laipsnio</li> <li>• 3 ar 4 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<i>Su kepenimis susiję reiškiniai</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 laipsnio AST ar ALT</li> <li>• 3 laipsnio bilirubinas</li> </ul>	Atidėti vartojimą. Jei pagerėjo iki $\leq 2$ laipsnio ar pradinio aktyvumo, atnaujinti gydymą taip: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei laboratorinių tyrimų rodmenys sunormalėja per 8 paras, atnaujinti gydymą ta pačia doze.</li> <li>- Jei laboratorinių tyrimų rodmenys per 8 paras nesunormalėja, atnaujinti gydymą mažesne doze.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirmasis bet koks 4 laipsnio pasireiškimas</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasikartojantis 4 laipsnio</li> </ul>	Nutraukti vartojimą visam laikui.
<i>Kitos nepageidaujamos reakcijos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netoleruojama 2 laipsnio</li> <li>• 3 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų sunkumo bendrosios terminologijos kriterijai (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 5.0 versija.

<sup>b</sup> Rekomenduojamas dozės mažinimas pateikiamas 2 lentelėje.

## Ypatingos populiacijos

### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Dozės koregavimo rekomendacijų pacientams, kuriems tyrimai rodo nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip bilirubino koncentracija  $\leq$  viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas  $>$  VNR arba bilirubino koncentracija nuo  $> 1x$  iki  $1,5x$  VNR ir AST aktyvumas bet koks), nėra. Tovorafenibas nebuvo tirtas su pacientais, kurių tyrimai rodo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip bilirubino koncentracija nuo  $> 1,5x$  iki  $3x$  VNR ir bet koks AST aktyvumas) ar tyrimai rodo sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip bilirubino koncentracija  $> 3x$  VNR ir bet koks AST aktyvumas) (žr. 5.2 skyrių). Reikia atidžiai stebėti tovorafenibu gydomus pacientus, kuriems tyrimai rodo vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą.

### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Dozės koregavimo rekomendacijų pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, apskaičiuotas pagal Švarco [Schwartz] formulę arba MDRD formulę (dietos keitimo sergant inkstų liga formulę, angl. *Modification of Diet in Renal Disease*), nėra. Tovorafenibas su pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), netirtas (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Klinikinės tovorafenibo skyrimo vaikams patirties yra mažai, ypač 6 mėnesių – 2 metų pacientams. Tovorafenibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Ojemda yra skirtas vartoti per burną.

Tabletes reikia nuryti visas užsigieriant vandeniu, jų negalima kramtyti, pjaustyti ar smulkinti.

Ojemda galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių), ir vartoti reikia reguliariai, numatytu laiku kartą per savaitę.

Vaikai Ojemda turi vartoti prižiūrint suaugusiesiems.

Plėvele dengtas tabletes galima pakeisti milteliais geriamajai suspensijai ir atvirkščiai (žr. tovorafenibo miltelių geriamajai suspensijai PCS). Negalintiems ryti pacientams arba pacientams, kurių KPP yra mažesnis kaip 0,9 m<sup>2</sup>, turi būti duodama geriamoji suspensija (žr. tovorafenibo miltelių geriamajai suspensijai PCS).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Intranavikinis kraujavimas

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydomiems pacientams pasireiškusį intranavikinį kraujavimą (įskaitant tokius terminus kaip kraujavimą į naviką ir kraujavimą į intrakranijinį naviką) (žr. 4.8 skyrių). Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie intranavikinio kraujavimo riziką gydymo tovorafenibu metu. Kraujavimo į naviką rizika gali padidėti, jei kartu vartojama antikoagulantų ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai, ir esant klinikinėms indikacijoms, reguliariai vertinti. Atsiradus kraujavimo reiškiniams, reikia pertraukti dozavimą arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### Kiti kraujavimo reiškiniai

Labai dažnai buvo pranešta apie kraujavimo reiškinius tovorafenibo vartojantiems pacientams. Jei pasireiškia kraujavimas, pacientai turi būti gydomi pagal kliniškes indikacijas (žr. 4.8 skyrių). Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie kraujavimo riziką gydymo tovorafenibu metu. Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu vartojama antikoagulantų ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai, ir esant klinikinėms indikacijoms, reguliariai vertinti. Atsiradus kraujavimo reiškiniams, reikia pertraukti dozavimą, sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

#### Poveikis augimui

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydytiems pacientams pasireiškusį augimo greičio sulėtėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie gydymo tovorafenibu metu kylančią poveikio augimui riziką. Prieš pradėdant gydymą, reguliariai gydymo metu ir nutraukus gydymą tovorafenibu, reikia stebėti augimą ir vystymąsi.

#### Su kepenimis susiję reiškiniai

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydytiems pacientams atsiradusius su kepenimis susijusius reiškinius, konkrečiai alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo ir bilirubino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, praėjus 1 mėnesiui nuo gydymo pradžios ir reguliariai gydymo tovorafenibu metu reikia stebėti kepenų funkcijos tyrimus, įskaitant AST, ALT aktyvumą ir bilirubino koncentraciją. Atsižvelgiant į reiškinų sunkumą, gydymą reikia sustabdyti ir būklei pagerėjus atnaujinti tokia pačia ar sumažinta doze arba visai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

#### Toksinis poveikis odai, įskaitant jautrumą šviesai

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydytiems pacientams pasireiškusį išbėrimą, įskaitant jautrumą šviesai (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų arba nesunkėja esamos odos reakcijos. Pagal kliniškes indikacijas reikia apsvarstyti dermatologo konsultaciją ir palaikomojo gydymo skyrimą. Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie išbėrimo ir jautrumo šviesai riziką gydymo tovorafenibu metu. Gydymo tovorafenibu metu rekomenduojama naudoti apsaugos nuo ultravioletinių spindulių priemones, tokias kaip kremą nuo saulės (SPF  $\geq$ 50), akinius nuo saulės ir (arba) apsauginius drabužius. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reakcijų sunkumą, gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinti mažesne doze arba visai nutraukti (žr. 4.2 skyrių ir 4.8 skyrių).

#### Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą vaisingas moteris reikia pakonsultuoti dėl veiksmingų kontracepcijos metodų. Gydymo metu ir 28 dienas po paskutiniosios tovorafenibo dozės vaisingos moterys turi vartoti veiksmingą nehormoninę kontracepciją, tokią kaip barjerinis metodas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Pacientai vyrai, kurie turi vaisingas partneres, gydymo tovorafenibu metu ir 2 savaites po paskutiniosios dozės turi naudoti prezervatyvus ir veiksmingą kontracepciją (žr. 4.6 skyrių).

#### Su 1 tipo neurofibromatoze (NF1) siejami navikai

Remiantis ikiklinikinių NF1 modelių be BRAF pakitimų duomenimis, tovorafenibas gali paskatinti navikų augimą pacientams, kuriems yra su NF1 siejamų navikų (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą tovorafenibu turi būti patvirtinta, kad yra BRAF pakitimų.

#### Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

### Kitų vaistinių preparatų poveikis tovorafenibui

Tovorafenibas yra metabolizmą veikiančio fermento CYP2C8 substratas.

#### *Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai*

Remiantis mechanistiniu tovorafenibo eliminacijos supratimu, manoma, kad stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai padidins tovorafenibo ekspoziciją, o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų, vartojant tovorafenibą, riziką (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti tovorafenibo skirti kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriumi (pvz., gemfibroziliu).

#### *Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriai*

Remiantis mechanistiniu tovorafenibo eliminacijos supratimu, manoma, kad stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriai sumažins tovorafenibo ekspoziciją ir dėl to gali sumažėti tovorafenibo veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti tovorafenibo skirti kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriumi (pvz., karbamazepinu).

### Tovorafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *CYP3A substratai*

Tovorafenibas yra CYP3A induktorius. Manoma, kad kartu skiriamas tovorafenibas mažina tam tikrų CYP3A substratų ekspoziciją, ir dėl to gali sumažėti šių substratų veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti kartu su tovorafenibu skirti tam tikrų CYP3A substratų (pvz., takrolimuzo), kurių minimalūs koncentracijos pokyčiai gali rimtai sutrikdyti gydymą. Jei skyrimo kartu išvengti neįmanoma, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia veiksmingumo praradimas, nebent CYP3A substratų PCS rekomenduojama kitaip.

Tovorafenibo vartojant kartu su hormoniniais kontraceptikais (CYP3A substratais), hormoniniai kontraceptikai gali tapti neveiksmingi (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti hormoninių kontraceptikų vartojimo kartu su tovorafenibu. Jei vartojimo kartu išvengti negalima, kol šie vaistiniai preparatai vartojami kartu ir 28 dienas po tovorafenibo vartojimo nutraukimo, reikia naudoti papildomą veiksmingą nehormoninį kontracepcijos metodą.

#### *CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 substratai*

*In vitro* duomenys parodė, kad tovorafenibas gali sužadinti CYP1A2 ir CYP2B6 bei slopinti CYP2C8 ir CYP2C9. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Kai tovorafenibas vartojamas kartu su šių fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais, rekomenduojama tinkamai stebėti.

#### *Nešiklių substratai*

*In vitro* duomenys parodė, kad tovorafenibas gali slopinti BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir MATE1. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Kai tovorafenibas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių nešiklių substratai, rekomenduojama tinkamai stebėti.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą tovorafenibu vaisingos moterys turi atlikti nėštumo tyrimą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir 28 dienas po gydymo tovorafenibu nutraukimo. Tovorafenibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl turi būti naudojama veiksminga nehormoninė kontracepcija, pvz., barjerinis metodas (žr. 4.5 skyrių). Pacientai vyrai, kurie turi vaisingas partneres, gydymo tovorafenibu metu ir 2 savaites po paskutiniosios dozės turi naudoti prezervatyvus ir veiksmingus kontracepcijos metodus.

## Nėštumas

Duomenų apie nėščias moteris, vartojusias tovorafenibo, nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėščioms moterims tovorafenibo vartoti negalima, nebent galima nauda motinai nusveria galimą riziką vaisiui. Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Jei tovorafenibo vartojimo metu pacientė pastoja, ją reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui.

## Žindymas

Nežinoma, ar tovorafenibo išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti, todėl gydymo tovorafenibu metu ir 2 savaites po paskutiniosios jo dozės žindymą reikia nutraukti.

## Vaisingumas

Duomenų apie tovorafenibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remiantis duomenimis, gautais tiriant gyvūnus, tovorafenibas gali paveikti vyrų ir moterų reprodukcinę galimybes ir poveikis gali būti negrįžtamas (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tovorafenibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Sprendžiant, ar pacientas gali atlikti užduotis, reikalaujančias sprendimų priėmimo, motorinių ar kognityvinių įgūdžių, reikia atsižvelgti į klinikinę paciento būklę ir nepageidaujamų tovorafenibo reakcijų duomenis. Pacientai turi žinoti apie tai, kad tovorafenibas gali sukelti nuovargį, kuris gali paveikti minėtą veiklą.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Tovorafenibo saugumo duomenys pagrįsti apibendrintais vieno klinikinio tyrimo (FIREFLY-1, 1 ir 2 grupės) su 137-iais 6 mėnesių ir vyresniais vaikais, kuriems buvo atsinaujinusi ar atspari MLG su BRAF pakitimu, duomenimis. Vidutinė gydymo trukmė buvo 22,5 mėnesio (intervalas: 0,7–32,1 mėnesio). Saugumo populiacija buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo vidutiniškai 9-eri metai (intervalas nuo 1-erių iki 24-erių metų); 3 (2 %) pacientai buvo nuo 6 mėnesių iki < 2 metų, 93 (68 %) pacientai buvo 2 – < 12 metų ir 41 (30 %) pacientas buvo > 12 metų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą pagal atskirus MedDRA pageidaujamus terminus buvo plaukų spalvos pasikeitimai (77,4 %), padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (62,0 %), nuovargis (60,6 %), anemija (60,6 %), vėmimas (56,2 %), hipofosfatemija (52,6 %), galvos skausmas (52,6 %), makulopapulinis išbėrimas (50,4 %), karščiavimas (46,7 %), augimo sulėtėjimas (43,1 %), sausa oda (40,9 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (38,0 %), laktatdehidrogenazės koncentracijos padidėjimas kraujyje (38,0 %), pykinimas (37,2 %), vidurių užkietėjimas (36,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (35,8 %), aknės formos dermatitas (34,3 %), kraujavimas iš nosies (32,1 %), apetito sumažėjimas (29,9 %) ir paronichija (29,9 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą buvo augimo sulėtėjimas (6,6 %), vėmimas (6,6 %) ir kraujavimas į naviką (5,1 %).

Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai ir dėl kurios reikėjo sumažinti tovorafenibo dozę > 5 % pacientų, buvo makulopapulinis išbėrimas (5,1 %). Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ir dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti tovorafenibo dozavimą > 5 % pacientų, buvo karščiavimas (13,9 %), makulopapulinis išbėrimas (10,2 %), vėmimas (10,2 %), nuovargis (5,8 %), pykinimas (5,1 %), galvos skausmas (5,1 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (5,1 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti gydymą tovorafenibu daugiau nei vienam pacientui, buvo augimo sulėtėjimas (2,9 %) ir kraujavimas į naviką (2,9 %).

## Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė tovorafenibo monoterapija gydytiems pacientams tyrime FIREFLY-1 (n=137). Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ) ir dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

**4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo gauta pranešimų iš MLG sergančių vaikų tyrime FIREFLY-1 (n=137)**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, paronichija, virusinė infekcija
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Anemija <sup>a</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Apetito sumažėjimas, hipokalemija, hipoalbuminemija, hiponatremija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Galvos skausmas
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažnas	Blefaritas, akių sausmė
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Kraujavimas <sup>b</sup> , intranavikinis kraujavimas <sup>c</sup> , veido ir kaklo paraudimas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas <sup>d</sup> , stomatitas <sup>e</sup> , viduriavimas <sup>f</sup>
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Išbėrimas <sup>g</sup> , plaukų spalvos pokyčiai, sausa oda <sup>h</sup> , aknės formos dermatitas <sup>i</sup> , niežėjimas, odos spalvos pokyčiai <sup>j</sup> , alopecija, jautrumo šviesai reakcija
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Augimo sulėtėjimas <sup>k</sup> , galūnės skausmas, mialgija, artralgija
<b>Bendrieji sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Nuovargis, karščiavimas, edema <sup>l</sup>
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažnas	Fosforo koncentracijos kraujyje sumažėjimas <sup>m</sup> , kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, laktatdehidrogenazės koncentracijos kraujyje padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, svorio sumažėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
Dažnas	Eozinofilija
<sup>a</sup> Apima terminą hemoglobino koncentracijos sumažėjimas <sup>b</sup> Apima tokius terminus kaip epistaksė, sumušimas, dantenų kraujavimas, hematoma, petechijos, kraujavimas iš virškinimo trakto, vėmimas krauju, kraujingos išmatos, kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies, purpura, subdurinė hemoragija, kraujavimas iš makšties <sup>c</sup> Apima tokius terminus kaip kraujavimas į naviką, intrakranijinis kraujavimas į naviką <sup>d</sup> Apima terminą viršutinės pilvo dalies skausmas	

<sup>e</sup> Apima tokius terminus kaip aftinė opa, burnos išopėjimas, cheilitas, angulinis cheilitas, lūpų išopėjimas

<sup>f</sup> Apima tokią terminą kaip enterokolitas

<sup>g</sup> Apima tokius terminus kaip makulopapulinis išbėrimas, egzema, eriteminis išbėrimas, papulinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, dermatitas, medikamentinis išbėrimas, odos lupimasis, pūslinis dermatitas, folikulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, niežtintis išbėrimas, daugiaformė eritema, vezikulinis išbėrimas

<sup>h</sup> Apima tokius terminus kaip suskeldėjusios lūpos, sausos lūpos, kseroderma

<sup>i</sup> Apima terminą aknė

<sup>j</sup> Apima tokius terminus kaip odos spalvos praradimas, odos hiperpigmentacija, odos hipopigmentacija, melanocitinis apgamas

<sup>k</sup> Apima terminą augimo sutrikimas

<sup>l</sup> Apima tokius terminus kaip veido edema, veido patinimas, patinimas aplink akis, akių patinimas, periferinė edema, periferinis patinimas, lūpų edema, vulvos edema

<sup>m</sup> Apima terminą hipofosfatemija

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Intranavikinis kraujavimas (INK)*

Tyrimo FIREFLY-1 metu intranavikinis kraujavimas (įskaitant tokius terminus kaip kraujavimas į naviką ir intrakranijinis kraujavimas į naviką) buvo stebėtas 13,9 % pacientų, 3,6 % pacientų pasireiškė  $\geq 3$  laipsnio reiškinys, 0,7 % – 5 laipsnio reiškinys. 2,9 % pacientų gydymas tovorafenibu dėl INK reiškinų buvo nutrauktas visam laikui. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 239,2 dienos (mediana: 206 dienos; intervalas: 23–671 diena), o pirmą kartą pasireiškęs INK vidutiniškai truko 30,8 dienos (mediana: 19,5 dienos; intervalas: 1–88 dienos).

#### *Kiti kraujavimo reiškiniai*

Tyrimo FIREFLY-1 metu 40,1 % vaikų buvo stebėta kitų kraujavimo reiškinų, iš kurių  $\geq 3$  laipsnio reiškiniai sudarė 2,2 %. Apie dažniausią kraujavimo reiškinį (kraujavimą iš nosies) pranešė 32,1 % pacientų, dauguma reiškinų buvo 1 laipsnio. 1 pacientui pasireiškė 3 laipsnio epistaksė. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 124,5 dienos (mediana: 77 dienos; intervalas: 4–617 dienų), ir pirmą kartą pasireiškęs kraujavimas vidutiniškai truko 78,1 dienos (mediana: 9 dienos; intervalas: 1–428 dienos).

#### *Augimo sulėtėjimas*

Iki 24 mėnesių tovorafenibu gydytiems pacientams, lyginant su normatyviniais amžių ir lyčių atitinkančiais duomenimis, nuo pradinio vertinimo sumažėjo ūgio z balas, nors ir tikimasi, kad vaikų, kuriems yra pediatriinė MLG, augimo greitis lyginant su vėžiu nesergančiais vaikais bus pakitęs. Tyrimo FIREFLY-1 metu apie augimo sulėtėjimą pranešė 44,5 % 18 metų ar jaunesnių pacientų. Dėl augimo sulėtėjimo laikinai nutraukti dozavimą teko 5,1 % pacientų ir 2,2 % teko sumažinti dozę. Tarp tų pacientų, kuriems pasireiškė augimo sulėtėjimas ir kuriems buvo padarytos plaštakų rentgenogramos kaulo amžiui nustatyti, priešlaikinio epifizės augimo plokštelių susilieji mo ar kaulo subrendimo ne pagal amžių įrodymų rasta nebuvo. Dėl augimo sulėtėjimo gydymas visam laikui buvo nutrauktas 2,9 % pacientų. Stebint pacientus, kurie buvo laikinai nutraukę gydymą tovorafenibu, buvo matomas augimo greičio atsigavimas ir z balų padidėjimas.

#### *Su kepenimis susiję reiškiniai*

Tyrimo FIREFLY-1 metu 24,8 % tovorafenibą vartojusių pacientų pranešė apie ALT aktyvumo padidėjimą. 38 % tovorafenibą vartojusių pacientų pasireiškė AST aktyvumo padidėjimas. Atitinkamai 5,8 % ir 2,9 % pacientų buvo stebėtas  $\geq 3$  laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas. Be to, 14,6 % pacientų pranešė apie bilirubino koncentracijos padidėjimą. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo pasireiškimo vidurkis buvo 215,3 dienos (intervalas: 1–672 dienos), iki AST aktyvumo padidėjimo – 123,4 dienos (intervalas: 12–813 dienų) ir iki bilirubino koncentracijos padidėjimo – 79,6 dienos (intervalas: 13–645 dienos). ALT aktyvumo padidėjimas, dėl kurio reikėjo laikinai nutraukti dozavimą, pasireiškė 5,1 % pacientų ir dozę reikėjo sumažinti 1,5 % pacientų, o AST aktyvumo padidėjimas, dėl kurio reikėjo laikinai nutraukti dozavimą, pasireiškė 2,9 % pacientų ir dozę reikėjo

sumažinti 0,7 % pacientų. Dėl padidėjusios bilirubino koncentracijos laikinai nutraukti dozavimą reikėjo 0,7 % pacientų ir nė vienam pacientui nereikėjo sumažinti dozės.

#### *Kreatinfosfokinazės koncentracijos kraujyje padidėjimas*

Tyrimo FIREFLY-1 metu buvo gauta pranešimų apie 62 % pacientų pasireiškusių kreatinfosfokinazės (KFK) koncentracijos kraujyje padidėjimo reiškinius. 12,4 % pacientų buvo  $\geq 3$  laipsnio reiškiniai. Visi atvejai buvo nesunkūs. Dauguma (61,2 %) iš pranešusiųjų apie KFK koncentracijos padidėjimą pranešė per pirmąsias 4 savaites nuo tovorafenibo vartojimo pradžios. Kai kuriems pacientams šis reiškinys pasikartojė daug kartų. Dėl KFK padidėjimo laikinai nutraukti dozavimą teko 3,6 % pacientų. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 98,5 dienos (mediana: 29 dienos; intervalas: 4–701 diena). Pirmojo reiškinio vidutinė trukmė buvo 238,4 dienos (mediana: 122 dienos; intervalas: 8–926 dienos).

#### *Anemija*

Tyrimo FIREFLY-1 metu 61,3 % pacientų pranešė apie anemiją. 13,1 % pacientų pranešė apie  $\geq 3$  laipsnio anemijos reiškinius. Dauguma šių pacientų (54,8 %) apie anemiją pranešė per 60 dienų nuo tovorafenibo vartojimo pradžios. Vienam pacientui reiškinys buvo sunkus. Gydymo dėl anemijos nenutraukė nė vienas pacientas; 2,2 % pacientų pranešė apie anemiją, dėl kurios reikėjo laikinai nutraukti dozavimą arba keisti dozę. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 107,4 dienos (mediana: 57 dienos; intervalas: 8–737 dienos). Pirmojo anemijos pasireiškimo vidutinė trukmė buvo 207,1 dienos (mediana: 89,5 dienos; intervalas: 1–826 dienos).

#### *Toksinis poveikis odai, įskaitant jautrumą šviesai*

Tyrimo FIREFLY-1 metu išbėrimas pasireiškė 83,2 % pacientų. Dauguma reiškinų buvo nesunkūs, apie  $\geq 3$  laipsnio reiškinius pranešė 12,4 % pacientų. 16,1 % pacientų dėl išbėrimo teko laikinai nutraukti dozavimą ir 8,8 % pacientų sumažinti dozę, o 1 (0,7 %) pacientas nutraukė gydymą dėl niežtinčio išbėrimo. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki išbėrimo pasireiškimo vidurkis buvo 87,6 dienos (mediana: 14,5 dienos; intervalas: 1–617 dienų), o vidutinė pradinio išbėrimo pasireiškimo trukmė buvo 103 dienos (mediana: 43 dienos; intervalas: 1–777 dienos). Jautrumas šviesai pasireiškė 14,6 % pacientų, įskaitant vieną 3 laipsnio reiškinį vienam pacientui (0,7 %), ir dėl jautrumo šviesai vienas pacientas (0,7 %) laikinai nutraukė dozavimą.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Informacijos apie tovorafenibo perdozavimą nėra. Perdozavimo atveju reikia sustabdyti tovorafenibo vartojimą ir, jei reikia, pacientui taikyti palaikomąjį gydymą bei tinkamai stebėti. Kadangi tovorafenibas stipriai jungiasi su plazmos baltymais, tikėtina, kad hemodializė tovorafenibo perdozavimui gydyti bus neveiksminga.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: priešnavikinis vaistinis preparatas, proteinkinazės inhibitorius, B-Raf serino treonino kinazės (RAF) inhibitorius, ATC kodas: L01EC04.

#### Veikimo mechanizmas

Tovorafenibas yra į centrinę nervų sistemą (CNS) prasiskverbianti selektyvi maža molekulė, mutavusios BRAF V600E, nemutavusios („laukinio tipo“, angl. *wild type*) BRAF ir nemutavusios CRAF kinazių II tipo RAF kinazės, įskaitant RAF monomerus ir dimerus bei BRAF susiliejimą, inhibitorius, slopinantis mitogeno aktyvuotos proteinkinazės (MAPK) kelio aktyvaciją (žr. 5.3 skyrių).

### Farmakodinaminis poveikis

#### *Širdies elektrofiziologija*

Tovorafenibą vartojant per burną rekomenduojama 380 mg/m<sup>2</sup> doze kartą per savaitę (neviršijant 600 mg), vidutinio QT intervalo pailgėjimo > 20 milisekundžių stebėta nebuvo.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tovorafenibo veiksmingumas 6 mėnesių ir vyresniems pacientams buvo įvertintas daugiacentrio atvirojo vienos grupės tyrimo (FIREFLY-1 [1 grupės]) metu. Dalyvauti tyrime tinkamiems 6 mėnesių – 25 metų pacientams (n=76) turėjo būti atsinaujinusi ar atspari vaikų mažo laipsnio glioma (MLG) su vietinėje laboratorijoje nustatytu aktyvinančiu BRAF pakitimu. Pacientams taip pat turėjo būti bent vienas išmatuojamas pažeidimas, kaip apibrėžta RANO 2010 kriterijų. Visi pacientai prieš tai buvo gydomi bent vienos eilės sisteminiu gydymu ir turėjo dokumentuotą radiologinės progresijos įrodymų. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių navikai turėjo papildomą (-ų) aktyvinantį (-čių) molekulinį (-ių) pakitimą (-ų) (pvz., IDH1/2 mutacijų, FGRG mutacijų), arba pacientai, kuriems buvo nustatyta arba įtariama 1 tipo neurofibromatozė (NF1).

Pacientai iki ligos progresavimo, klinikinės naudos praradimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo kartą per savaitę per burną vartojo apytiksliai po 420 mg/m<sup>2</sup> tovorafenibo (intervalas: 290–476 mg/m<sup>2</sup>, 0,76–1,25 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę) atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, didžiausia dozė buvo 600 mg.

Navikas buvo vertinamas kas 12 savaičių.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pacientų bendrasis atsako dažnis (BAD), įvertintas nepriklausomos peržiūros pagal RANO-HGG (atsako įvertinimo neuroonkologijoje didelio piktybiškumo gliomai, angl. *Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), pirminę vertinamąją baigtį, ir RAPNO-LGG (atsako įvertinimo vaikų neuroonkologijoje mažo piktybiškumo gliomai, angl. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*) kriterijus. Papildomai veiksmingumo rezultatai nepriklausomos RANO-LGG (2011) kriterijais paremtos peržiūros metu buvo vertinami pagal atsako trukmę, laiką iki atsako pasireiškimo, BAD ir išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP).

Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 8,5 metų (intervalas: 2–21 metai); 14 pacientų buvo jaunesni kaip 6 metų, 42 pacientai 6–12 metų, 15 pacientų 12–16 metų ir 6 pacientai buvo vyresni kaip 16 metų bei jaunesni kaip 25-erių; 53 % buvo vyriškos lyties; 61 % buvo baltaodžiai ir 93 % pacientų Karnofsky/Lansky funkcinė būklė buvo įvertinta 80–100 balų. Pacientai prieš tai buvo gydyti pagal vidutiniškai 3 sisteminio gydymo planus (intervalas: 1–9), įskaitant 22 %, 26 %, 21 % ir 30 % pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyti atitinkamai 1, 2, 3 ir > 3 sisteminio gydymo planai.

Dažniausiai anksčiau taikytas sisteminis gydymas buvo chemoterapija (karboplatina ir vinkristinas). 46 pacientai (60 %) anksčiau buvo gydyti MAP kinazės kelio inhibitoriais. Dažniausios naviko vietos buvo optinis traktas (51 %), giliosios vidurinių smegenų struktūros (12 %), smegenų kamienas (8 %), smegenėlės (7 %) ir smegenų pusrutulio (5 %). 63 pacientams (83 %) buvo BRAF suliejimas ar pertvarkymas ir 13 pacientų (17 %) buvo V600 mutacija.

Vidutinė gydymo trukmė buvo 23,7 mėnesio (intervalas: 0,7–32,1 mėnesio).

Pagal protokolą, pacientai, užbaigę 26 gydymo ciklus / 24 mėnesių gydymą ir vadovaujantis tyrėjo nuožiūra, taip pat galėjo išeiti neprivalomų atostogų nuo gydymo: 43 % (33 iš 76) pacientų išsėjosi nuo gydymo, 14 % (11 iš 76) buvo gydoma toliau. Gavus klinikinių ar radiografinių ligos progresavimo įrodymų 3 (9,1 %) iš besišėjusių nuo gydymo pacientų buvo pakartotinai gydomi tovorafenibu.

Remiantis RANO-HGG kriterijais, įvertintais nepriklausomos peržiūros, iš 69 vertintinų pacientų BAD buvo 71,0 % (58,8, 81,3; 95 % PI), 23,2 % pacientų pasireiškė visiškasis atsakas, 47,8 % dalinis atsakas ir 21,7 % buvo stabili liga. Atsako trukmės mediana buvo 19,7 mėnesio (95 % PI: 13,7, NE [neįvertinama]).

Veiksmingumo rezultatai, paremti RAPNO-LGG kriterijais, pateikiami 5 lentelėje.

**5 lentelė. Tyrimo FIREFLY–1 (1 grupės) veiksmingumo rezultatai pagal nepriklausomą peržiūrą**

Veiksmingumo parametras	RAPNO-LGG N=76*
<b>Bendrasis atsako dažnis</b>	
BAD (VA+DA+NA) 95 % PI <sup>a</sup>	52,6 % (40,8, 64,2)
<b>Geriausias bendrasis atsakas</b>	
Visiškas atsakas (VA), n (%)	0 (0)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	29 (38,2 %)
Nedidelis atsakas (NA), n (%)	11 (14,5 %)
Stabili liga (SL), n (%)	22 (28,9 %)
Progresuojanti liga (PL), n (%)	13 (17,1 %)
<b>Atsako trukmė (AT)</b>	
Mediana (95 % PI) <sup>b</sup> , mėnesiai	18,0 (12,0, 22,8)
AT dažnis po ≥ 12 mėnesių (95 % PI) <sup>b</sup>	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
AT dažnis po ≥24 mėnesių (95 % PI) <sup>b</sup>	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Trumpiniai: RAPNO-LGG = atsako įvertinimas vaikų neuroonkologijoje mažo piktybiškumo gliomai (angl. *Response Assessment in Paediatric Neuro Oncology for Low-Grade Glioma*); PI = pasikliautinis intervalas. \*Bent vienas išmatuojamas pažeidimas vadovaujantis tinkamais vaizdinių tyrimų kriterijais tyrimo pradžioje pagal RAPNO-LGG.

<sup>a</sup> Remiantis *Clopper-Pearson* tiksliu pasikliautiniu intervalu.

<sup>b</sup> Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiu.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ojemda tyrimo FIREFLY–2 su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių mažo laipsnio gliomos gydymo duomenis iki 2030 m. liepos mėn. (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prirėikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Jeigu nenurodyta kitaip, tovorafenibo farmakokinetiniai parametrai pateikiami kaip vidurkis (variacijos koeficientas [CV]%). Remiantis populiacijos FK modeliavimu, didžiausia tovorafenibo pusiausvyrinė koncentracija ( $C_{max}$ ) yra 6,9 µg/ml (23 %), o plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive (AUC) yra 508 µg.h/ml (31 %). Laikas, per kurį pasiekama tovorafenibo

pusiausvyrinė koncentracija yra 12 parų (33 %). Tovorafenibo ekspozicija didėja proporcingai dozei. Kliniškai reikšmingai tovorafenibas nesikaupia.

### Absorbcija

Remiantis klinikiniu tyrimu su sveikais savanoriais, laiko, reikalingo didžiausiai tovorafenibo koncentracijai kraujo plazmoje ( $T_{max}$ ) susidaryti suvartojus vieną dozę tablečių ar geriamojo tirpalo pavidalu, mediana (minimumas, maksimumas) yra 3 valandos (1,5; 4 valandos).

### Maisto poveikis

Remiantis klinikiniu tyrimu su sveikais savanoriais, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų tovorafenibo  $C_{max}$  ir AUC skirtumų, kai tablečių buvo vartojama su maistu, kuriame gausu riebalų (apytiksliai viso 859 kalorijos, 54 % riebalų), lyginant su vartojimu nevalgius, tačiau  $T_{max}$  pailgėjo iki 6,5 valandos.

### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, tariamasis tovorafenibo pasiskirstymo tūris yra 60 l/m<sup>2</sup> (23 %). *In vitro* 97,5 % tovorafenibo prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų. Tovorafenibas stipriai jungiasi su baltymu albuminu ( $\approx$ 95 %) ir vidutiniškai jungiasi su alfa-1 rūgščių glikoproteinu (angl. *alpha-1 acid glycoprotein*, AAG) ( $\approx$ 42 %).

### Biotransformacija

*In vitro* tovorafenibas daugiausia metabolizuojamas aldehydų oksidazės ir CYP2C8. Mažiau tovorafenibas metabolizuojamas CYP3A, CYP2C9 ir CYP2C19.

### Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

#### *In vitro* tyrimai

CYP450 fermentai: esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms tovorafenibas galimai slopina CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A, bet neslopina CYP1A2, CYP2B6 ir CYP2D6. Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms tovorafenibas galimai yra CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ir CYP2C19 induktorius.

Pernešimo sistemos: tovorafenibas nėra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteino (P-gp), OATP1B1 ir OATP1B3 substratas. Nebuvo įvertinta, ar tovorafenibas yra OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ir OCT2 substratas. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai tovorafenibas galimai slopina BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir MATE1.

### Eliminacija

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, galutinis tovorafenibo pusinės eliminacijos periodas yra apytiksliai 56 valandos (33%), o numatomas klirensas yra 0,7 l/h/m<sup>2</sup> (31 %). Remiantis klinikinio tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, po vienkartinės per burną vartojamos radioaktyviais izotopais ženklinto tovorafenibo dozės suvartojimo, 66,1 % visos radioaktyviais izotopais ženklintos dozės buvo rasta išmatose (8,6 % nepakitusio) ir 28,7 % rasta šlapime (0,2 % nepakitusio).

### Ypatingos populiacijos

#### Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, kliniškai reikšmingų tovorafenibo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su amžiumi (intervalas: 1–94 metai) nestebėta. Vaikų nuo 11 mėnesių iki 17 metų  $C_{max}$  and AUC buvo tame pačiame intervale kaip ir stebėti suaugusiesiems, suvartojusiems tokią pačią dozę skaičiuojant pagal kūno paviršiaus plotą.

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, kliniškai reikšmingų skirtumų tovorafenibo skiriant pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, apskaičiuotas pagal Švarco [Schwartz] formulę arba MDRD formulę), stebėta nebuvo. Tororafenibas netirtas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Remiantis FK duomenų, gautų klinikinių tyrimų metu, populiacijos FK modeliavimu, kliniškai reikšmingų skirtumų tovorafenibo skiriant pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimai rodė nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžtą kaip bilirubino  $\leq$  viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST]  $>$  VNR arba bilirubino  $> 1-1,5$  x VNR ir bet koks AST aktyvumas), stebėta nebuvo. Tororafenibas nebuvo tirtas su pacientais, kurių kepenų funkcijos tyrimai rodė vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžtą kaip bilirubino  $> 1,5-3$  x VNR ir bet koks AST aktyvumas) ar sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžtą kaip bendrojo bilirubino  $> 3$  x VNR ir bet koks AST aktyvumas) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Rasė*

Jokių kliniškai reikšmingų tovorafenibo farmakokinetikos skirtumų pagal rasę (baltaodžių, juodaodžių, azijiečių) stebėta nebuvo.

#### *Lytis*

Jokių kliniškai reikšmingų tovorafenibo farmakokinetikos skirtumų pagal lytį stebėta nebuvo.

#### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Tovorafenibo ekspozicija susijusi su ūgio z balo sumažėjimu vaikams. Ūgio pagal amžių sumažėjimo rizika išlieka gydymo tovorafenibu metu. Didesnė tovorafenibo ekspozicija buvo susijusi su padidėjusia tokių nepageidaujamų reakcijų kaip odos išbėrimas ir padidėjęs kepenų fermentų (AST ir ALT) aktyvumas, rizika (žr. 4.8 skyrių). Bendram atsako dažniui, kuris remiasi RAPNO-LGG kriterijais, ekspozicijos ir atsako santykis dozei esant intervale nuo 290 iki 476 mg/m<sup>2</sup> (0,76-1,25 kartų didesnei už rekomenduojamą dozę), nebuvo kliniškai reikšmingas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

*In vitro* tovorafenibas padidino ekstraceliulinių signalų perdavimo mechanizmu reguliuojamų kinazių (angl. *extracellular signal-regulated kinase* - ERK) fosforilinimą esant klinikiniu požiūriu reikšmingoms koncentracijoms ląstelėse su 1 tipo neurofibromatozės funkcijos praradimu (NF1 LOF), o tai rodo, kad MAP kinazės kelias aktyvuojamas, o ne slopinamas. Genetiškai modifikuotų NF1 pelių pleksiforminės neurofibromos be BRAF pakitimo modelyje tovorafenibas nepasizymėjo priešnavikiniu poveikiu (žr. 4.4 skyrių) ir nors statistiškai nebuvo reikšminga, bet 2 iš 12 pelių buvo stebėtas naviko tūrio padidėjimas (apytiksliai 17 %).

hERG transfekuotose HEK293 ląstelėse buvo slopinamas hERG kanalas, tai rodo galimą QT intervalo pailgėjimą. Pusinė didžiausia slopinamoji koncentracija buvo 8,9  $\mu$ M, 32 kartus didesnė už klinikinę prie plazmos neprisijungusios medžiagos koncentraciją suaugusiųjų organizme.

Klinikinių tyrimų metu nestebėtos nepageidaujamos reakcijos, bet kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, išvardytos toliau: 26 savaites (arba 6 mėnesius) trukusio tyrimo su transgeninėmis pelėmis metu, kai ekspozicija buvo apytiksliai 0,6 karto didesnė už ekspoziciją žmogui (AUC), skiriant rekomenduojamą žmonėms dozę, tovorafenibas nebuvo kancerogeniškas. Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais ir esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, manoma, kad tovorafenibas nėra genotoksiškas. Preliminaraus embriono-vaisiaus vystymosi tyrimo su žiurkėmis metu visoms patelėms, kurioms ekspozicija buvo mažesnė už rekomenduojamą žmonėms, buvo stebėtas visos vados praradimas dėl ankstyvos rezorbcijos. Dėl to tolesniam tyrimui vykdyti nebuvo likę vaisių ir tai paaiškina, kodėl

nebuvo tolesnių vystymosi tyrimų (pagrindinių embriono-vaisiaus vystymosi tyrimų ir prenatalinio bei postnatalinio vystymosi tyrimų).

Vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimo su žiurkių patelėmis metu esant mažoms dozėms, apytiksliai 0,8 kartus didesnėms už ekspoziciją žmogui, skiriant rekomenduojamą dozę pagal AUC, tovorafenibas sumažino nėštumą, geltonkūnių ir gyvybingų embrionų skaičių bei padidino poimplantacinių vaisiaus praradimų.

Iki 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu, dozėms esant 0,4 karto didesnėms nei ekspozicija žmogui skiriant rekomenduojamas dozes pagal AUC, žiurkių patelėms buvo nustatytas su tovorafenibu susijęs grįžtamas makšties gleivinės sustorėjimas, didesni ir (arba) daugiau hemoraginių kūnų (*corpora haemorrhagicum*) ir kraujavimas bei negrįžtami cistiniai folikulai, geltonkūnio sumažėjimas ir kiaušidėse buvo stebima intersticinių ląstelių hiperplazija. Žiurkių patinams duodant tovorafenibo apytiksliai 0,3 karto didesnėmis už ekspoziciją žmogui, kai skiriama rekomenduojama dozė remiantis AUC, dozėmis, sumažėjo sėklidžių prielipo ir sėklidžių svoris, kuris koreliavo su grįžtama sėklidžių kanalėlių degeneracija / atrofija ir sumažėjusiu spermatozoidų kiekiu sėklidės prielipe.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Kopovidonas

Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

#### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Makrogolis

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Ojemda tiekiamas polivinilchloridu (PVC) laminuotomis ir aliuminio folija uždarytomis PCTFE lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 4, 5 ar 6 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 16, 20 arba 24 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ojemda 25 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename Ojemda buteliuke yra 300 mg tovorafenibo (*tovorafenibum*). Paruošus, viename geriamosios suspensijos buteliuke yra 12 ml tovorafenibo, 25 mg/ml koncentracijos.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai.

Balti arba beveik balti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Ojemda monoterapija yra skirta gydyti 6 mėnesių ir vyresnius vaikus, kuriems nustatyta mažo laipsnio glioma (MLG) su BRAF suliejimu ar pertvarkymu arba BRAF V600 mutacija, kuriems liga progresavo po vieno ar daugiau prieš tai taikyto sisteminio gydymo (pacientų parinkimas atsižvelgiant į biologinius žymenis aprašomas 4.2 skyriuje).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą tovorafenibu turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

#### Pacientų parinkimas

Prieš vartojant tovorafenibą, patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta, kad pacientui yra BRAF suliejimas ar pertvarkymas arba BRAF V600 mutacija, naudojant CE ženklų pažymėtą atitinkamos paskirties *in vitro* diagnostikos (angl. *in vitro diagnostic, IVD*) medicinos priemonę. Jei CE ženklų pažymėtos *IVD* priemonės nėra, BRAF suliejimas ar pertvarkymas arba BRAF V600 mutacija turi būti nustatyti naudojant kitą patvirtintą tyrimą.

#### Dozavimas

Rekomenduojama tovorafenibo dozė, apskaičiuojama pagal kūno paviršiaus plotą (KPP), yra 380 mg/m<sup>2</sup> kartą per savaitę. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 600 mg kartą per savaitę (žr. 1 lentelę).

Ojemda galima vartoti kaip geriamąją suspensiją (žr. 1 lentelę) arba kaip greito atpalaidavimo tabletes (žr. tovorafenibo 100 mg plėvele dengtų tablečių PCS).

Rekomenduojama dozė pacientams, kurių KPP yra mažesnis kaip 0,3 m<sup>2</sup>, nenustatyta.

**1 lentelė. Rekomenduojama dozė pagal kūno paviršiaus plotą:**

Kūno paviršiaus plotas	Dozės tūris*	Rekomenduojama dozė (kartą per savaitę)
0,30–0,35 m <sup>2</sup>	5 ml	125 mg
0,36–0,42 m <sup>2</sup>	6 ml	150 mg
0,43–0,48 m <sup>2</sup>	7 ml	175 mg
0,49–0,54 m <sup>2</sup>	8 ml	200 mg
0,55–0,63 m <sup>2</sup>	9 ml	225 mg
0,64–0,77 m <sup>2</sup>	11 ml	275 mg
0,78–0,83 m <sup>2</sup>	12 ml	300 mg
0,84–0,89 m <sup>2</sup>	14 ml	350 mg
0,90–1,05 m <sup>2</sup>	15 ml	375 mg
1,06–1,25 m <sup>2</sup>	18 ml	450 mg
1,26–1,39 m <sup>2</sup>	21 ml	525 mg
≥ 1,40 m <sup>2</sup>	24 ml	600 mg

\*Didžiausia dozė viename buteliuke (12 ml) yra 300 mg.

*Gydymo trukmė*

Gydymas tovorafenibu kartą per savaitę turi būti tęsiamas iki ligos progresavimo, klinikinės naudos praradimo ar nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

*Praleistos ar pavėluotos dozės*

Jei nuo to laiko, kai turėjo būti vartojama dozė, praėjo 3 dienos ar mažiau, praleistą dozę reikia suvartoti kaip įmanoma greičiau ir kitą dozę vartoti įprastą numatytą dieną.

Jei nuo to laiko, kai turėjo būti vartojama dozė, praėjo daugiau kaip 3 dienos, praleistos dozės nevartoti ir kitą dozę vartoti įprastą numatytą dieną.

Tarp dozių turi būti išlaikomas mažiausiai 4 dienų intervalas.

*Vėmimas*

Jei iškart po dozės suvartojimo pacientas vemia, dozę reikia suvartoti pakartotinai.

*Dozės keitimas*

Siekiant suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gali reikėti sumažinti dozę, pertraukti ar nutraukti gydymą.

Rekomenduojamas dozės mažinimas pasireiškus tovorafenibo geriamosios suspensijos nepageidaujamoms reakcijoms pateiktas 2 lentelėje.

**2 lentelė. Rekomenduojamas dozės mažinimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms**

Kūno paviršiaus plotas	Pirmasis dozės mažinimas		Antrasis dozės mažinimas	
	Tūris	Dozė	Tūris	Dozė
0,30–0,35 m <sup>2</sup>	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36–0,42 m <sup>2</sup>	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0,43–0,48 m <sup>2</sup>	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0,49–0,54 m <sup>2</sup>	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0,55–0,63 m <sup>2</sup>	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0,64–0,77 m <sup>2</sup>	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0,78–0,83 m <sup>2</sup>	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0,84–0,89 m <sup>2</sup>	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg
0,90–1,05 m <sup>2</sup>	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1,06–1,25 m <sup>2</sup>	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1,26–1,39 m <sup>2</sup>	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥ 1,40 m <sup>2</sup>	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus tovorafenibo nepageidaujamoms reakcijoms pateiktas 3 lentelėje.

**3 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms**

NRV sunkumas <sup>a</sup>	Dozės keitimas <sup>b</sup>
<i>Kraujavimas ir intranavikinis kraujavimas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netoleruojamas 2 laipsnio</li> <li>• 3 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirmasis bet koks 4 laipsnio pasireiškimas</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasikartojantis 4 laipsnio</li> </ul>	Nutraukti vartojimą visam laikui.
<i>Toksinis poveikis odai, įskaitant jautrumą šviesai</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netoleruojamas 2 laipsnio</li> <li>• 3 ar 4 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<i>Su kepenimis susiję reiškiniai</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 laipsnio AST ar ALT</li> <li>• 3 laipsnio bilirubinas</li> </ul>	Atidėti vartojimą. Jei pagerėjo iki ≤ 2 laipsnio ar pradinio lygio, gydymą atnaujinti taip: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei laboratorinių tyrimų rodmenys sunormalėja per 8 paras, atnaujinti gydymą ta pačia doze.</li> <li>- Jei laboratorinių tyrimų rodmenys per 8 paras nesunormalėja, atnaujinti gydymą mažesne doze.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirmasis bet koks 4 laipsnio pasireiškimas</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasikartojantis 4 laipsnio</li> </ul>	Nutraukti vartojimą visam laikui.
<i>Kitos nepageidaujamos reakcijos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Netoleruojama 2 laipsnio</li> <li>• 3 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 laipsnio</li> </ul>	Atidėti vartojimą. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jei pagerėjo iki 0–1 laipsnio, gydymą atnaujinti sumažinta doze.</li> <li>- Jei nepagerėjo, apsvarstyti gydymo nutraukimą visam laikui.</li> </ul>

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų sunkumo bendrosios terminologijos kriterijai (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) 5.0 versija.

<sup>b</sup> Rekomenduojamas dozės mažinimas pateikiamas 2 lentelėje.

## Ypatingos populiacijos

### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Dozės koregavimo rekomendacijų pacientams, kuriems tyrimai rodo nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip bilirubino koncentracija  $\leq$  viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST] aktyvumas  $>$  VNR arba bilirubino koncentracija nuo  $> 1x$  iki  $1,5x$  VNR ir AST aktyvumas bet koks), nėra. Tovorafenibas nebuvo tirtas su pacientais, kurių tyrimai rodo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip bilirubino koncentracija nuo  $> 1,5x$  iki  $3x$  VNR ir bet koks AST aktyvumas) ar tyrimai rodo sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžiamą kaip bilirubino koncentracija  $> 3x$  VNR ir bet koks AST aktyvumas) (žr. 5.2 skyrių). Reikia atidžiai stebėti tovorafenibu gydomus pacientus, kuriems tyrimai rodo vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą.

### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Dozės koregavimo rekomendacijų pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, apskaičiuotas pagal Švarco [Schwartz] formulę arba MDRD formulę (dietos keitimo sergant inkstų liga formulę, angl. *Modification of Diet in Renal Disease*), nėra. Tovorafenibas su pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), netirtas (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Klinikinės tovorafenibo skyrimo vaikams patirties yra mažai, ypač 6 mėnesių – 2 metų pacientams. Tovorafenibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams neištirti. Duomenų nėra.

## Vartojimo metodas

Ojemda yra skirtas vartoti per burną. Jei pacientas negali ryti ir jam *in situ* įvestas nazogastrinis vamzdelis, milteliai geriamajai suspensijai gali būti vartojami per vamzdelį (žr. 6.6 skyrių). Ojemda galima vartoti su maistu arba be jo (žr. 5.2 skyrių) ir vartoti reikia reguliariai, numatytu laiku kartą per savaitę.

Vaikai Ojemda turi vartoti prižiūrint suaugusiesiems.

Prieš vartojimą Ojemda miltelius geriamajam tirpalui reikia ištirpinti (žr. 6.6 skyrių). Prieš pirmą kartą vartojant geriamąją suspensiją, globėjams (ir, jei reikia, pacientams) reikia paaiškinti, kaip tinkamai Ojemda paruošti, dozuoti ir vartoti.

Išsamūs miltelių geriamajai suspensijai paruošimo ir vartojimo nurodymai pateikti 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelio pabaigoje.

Miltelius geriamajai suspensijai galima pakeisti plėvele dengtomis tabletėmis ir atvirkščiai (žr. tovorafenibo 100 mg plėvele dengtų tablečių PCS). Negalintiems ryti pacientams arba pacientams, kurių KPP yra mažesnis kaip 0,9 m<sup>2</sup>, turi būti duodama geriamoji suspensija.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Intranavikinis kraujavimas

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydomiems pacientams pasireiškusį intranavikinį kraujavimą (įskaitant tokius terminus kaip kraujavimą į naviką ir kraujavimą į intrakranijinį naviką) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie intranavikinio kraujavimo riziką gydymo tovorafenibu metu. Kraujavimo į naviką rizika gali padidėti, jei kartu vartojama antikoagulantų ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai, ir esant klinikinėms indikacijoms reguliariai vertinti. Atsiradus kraujavimo reiškiniams, reikia prtraukti dozavimą arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### Kiti kraujavimo reiškiniai

Labai dažnai buvo pranešta apie kraujavimo reiškinius tovorafenibo vartojantiems pacientams. Jei pasireiškia kraujavimas, pacientai turi būti gydomi pagal klinikinės indikacijas (žr. 4.8 skyrių). Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie kraujavimo riziką gydymo tovorafenibu metu. Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu vartojama antikoagulantų ir trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų. Reikia stebėti, ar nepasireiškia kraujavimo požymiai ir simptomai, ir esant klinikinėms indikacijoms, reguliariai vertinti. Atsiradus kraujavimo reiškiniams reikia prtraukti dozavimą, sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### Poveikis augimui

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydytiems pacientams pasireiškusį augimo greičio sulėtėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie gydymo tovorafenibu metu kylančią poveikio augimui riziką. Prieš pradėdant gydymą, reguliariai gydymo metu ir nutraukus gydymą tovorafenibu, reikia stebėti augimą ir vystymąsi.

### Su kepenimis susiję reiškiniai

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydytiems pacientams atsiradusius su kepenimis susijusius reiškinis, konkrečiai alaninaminotransferazės (ALT), aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo ir bilirubino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą, praėjus 1 mėnesiui nuo gydymo pradžios ir reguliariai gydymo tovorafenibu metu reikia stebėti kepenų funkcijos tyrimus, įskaitant AST, ALT aktyvumą bei bilirubino koncentraciją. Atsižvelgiant į reiškinų sunkumą, gydymą reikia sustabdyti ir būklei pagerėjus atnaujinti tokia pačia ar sumažinta doze arba visai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

### Toksinis poveikis odai, įskaitant jautrumą šviesai

Labai dažnai buvo gauta pranešimų apie tovorafenibu gydytiems pacientams pasireiškusį išbėrimą, įskaitant jautrumą šviesai (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda naujų arba nesunkėja esamos odos reakcijos. Pagal klinikinės indikacijas reikia apsvarstyti dermatologo konsultaciją ir palaikomojo gydymo skyrimą. Pacientus ir globėjus reikia informuoti apie išbėrimo ir jautrumo šviesai riziką gydymo tovorafenibu metu. Gydymo tovorafenibu metu rekomenduojama naudoti apsaugos nuo ultravioletinių spindulių priemones, tokias kaip kremą nuo saulės (SPF  $\geq$ 50), akinius nuo saulės ir (arba) apsauginius drabužius. Atsižvelgiant į nepageidaujamų reakcijų sunkumą, gydymą reikia laikinai nutraukti, atnaujinti mažesne doze arba visai nutraukti (žr. 4.2 skyrių ir 4.8 skyrių).

## Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą vaisingas moteris reikia pakonsultuoti dėl veiksmingų kontracepcijos metodų. Gydymo metu ir 28 dienas po paskutiniosios tovorafenibo dozės vaisingos moteris turi vartoti veiksmingą nehormoninę kontracepciją, tokią kaip barjerinis metodas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Pacientai vyrai, kurie turi vaisingas partneres, gydymo tovorafenibu metu ir 2 savaites po paskutiniosios dozės turi naudoti prezervatyvus ir veiksmingą kontracepciją (žr. 4.6 skyrių).

## Su 1 tipo neurofibromatoze (NF1) siejami navikai

Remiantis ikiklinikinių NF1 modelių be BRAF pakitimų duomenimis, tovorafenibas gali paskatinti navikų augimą pacientams, kuriems yra su NF1 siejamų navikų (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą tovorafenibu turi būti patvirtinta, kad yra BRAF pakitimų.

## Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato viename buteliuke yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis tovorafenibui

Tovorafenibas yra metabolizmą veikiančio fermento CYP2C8 substratas.

#### *Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai*

Remiantis mechanistiniu tovorafenibo eliminacijos supratimu, manoma, kad stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriai padidins tovorafenibo ekspoziciją, o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų, vartojant tovorafenibą, riziką (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti tovorafenibo skirti kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitoriumi (pvz., gemfibroziliu).

#### *Stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriai*

Remiantis mechanistiniu tovorafenibo eliminacijos supratimu, manoma, kad stiprūs ar vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriai sumažins tovorafenibo ekspoziciją ir dėl to gali sumažėti tovorafenibo veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti tovorafenibo skirti kartu su stipriu ar vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriumi (pvz., karbamazepinu).

### Tovorafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *CYP3A substratai*

Tovorafenibas yra CYP3A induktorius. Manoma, kad kartu skiriamas tovorafenibas mažina tam tikrų CYP3A substratų ekspoziciją, ir dėl to gali sumažėti šių substratų veiksmingumas (žr. 5.2 skyrių). Reikia vengti kartu su tovorafenibu skirti tam tikrų CYP3A substratų (pvz., takrolimuzo), kurių minimalūs koncentracijos pokyčiai gali rimtai sutrikdyti gydymą. Jei skyrimo kartu išvengti neįmanoma, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia veiksmingumo praradimas, nebent CYP3A substratų PCS rekomenduojama kitaip.

Tovorafenibo vartojant kartu su hormoniniais kontraceptikais (CYP3A substratais), hormoniniai kontraceptikai gali tapti neveiksmingi (žr. 4.4, 4.6 ir 5.2 skyrius). Reikia vengti hormoninių kontraceptikų vartojimo kartu su tovorafenibu. Jei vartojimo kartu išvengti negalima, kol šie vaistiniai preparatai vartojami kartu ir 28 dienas po tovorafenibo vartojimo nutraukimo, reikia naudoti papildomą veiksmingą nehormoninę kontracepcijos metodą.

#### *CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 substratai*

*In vitro* duomenys parodė, kad tovorafenibas gali sužadinti CYP1A2 ir CYP2B6 bei slopinti CYP2C8 ir CYP2C9. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Kai tovorafenibas vartojamas kartu su šių fermentų metabolizuojamais vaistiniais preparatais, rekomenduojama tinkamai stebėti.

#### *Nešiklių substratai*

*In vitro* duomenys parodė, kad tovorafenibas gali slopinti BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir MATE1. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Kai tovorafenibas vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra šių nešiklių substratai, rekomenduojama tinkamai stebėti.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys / moterų ir vyrų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą tovorafenibu vaisingos moterys turi atlikti nėštumo tyrimą. Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir 28 dienas po gydymo tovorafenibu nutraukimo. Tororafenibas gali sumažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl turi būti naudojama veiksminga nehormoninė kontracepcija, pvz., barjerinis metodas (žr. 4.5 skyrių). Pacientai vyrai, kurie turi vaisingas partneres, gydymo tovorafenibu metu ir 2 savaites po paskutiniosios dozės turi naudoti prezervatyvus ir veiksmingus kontracepcijos metodus.

#### Nėštumas

Duomenų apie nėščias moteris, vartojusias tovorafenibo, nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėščioms moterims tovorafenibo vartoti negalima, nebent galima nauda motinai nusveria galimą riziką vaisiui. Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Jei tovorafenibo vartojimo metu pacientė pastoja, ją reikia informuoti apie galimą žalą vaisiui.

#### Žindymas

Nežinoma, ar tovorafenibo išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti, todėl gydymo tovorafenibu metu ir 2 savaites po paskutiniosios jo dozės žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie tovorafenibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remiantis duomenimis, gautais tiriant gyvūnus, tovorafenibas gali paveikti vyrų ir moterų reprodukcinę galimybes ir poveikis gali būti negrįžtamas (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tovorafenibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Sprendžiant, ar pacientas gali atlikti užduotis, reikalaujančias sprendimų priėmimo, motorinių ar kognityvinių įgūdžių, reikia atsižvelgti į klinikinę paciento būklę ir nepageidaujamų tovorafenibo reakcijų duomenis. Pacientai turi žinoti apie tai, kad tovorafenibas gali sukelti nuovargį, kuris gali paveikti minėtą veiklą.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Tovorafenibo saugumo duomenys pagrįsti apibendrintais vieno klinikinio tyrimo (FIREFLY-1, 1 ir 2 grupės) su 137-iais 6 mėnesių ir vyresniais vaikais, kuriems buvo atsinaujinusi ar atspari MLG su BRAF pakitimu, duomenimis. Vidutinė gydymo trukmė buvo 22,5 mėnesio (intervalas: 0,7–32,1 mėnesio). Saugumo populiacija buvo sudaryta iš pacientų, kuriems buvo vidutiniškai 9-eri metai

(intervalas nuo 1-erių iki 24-erių metų); 3 (2 %) pacientai buvo nuo 6 mėnesių iki < 2 metų, 93 (68 %) pacientai buvo 2 – < 12 metų ir 41 (30 %) pacientas buvo > 12 metų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pagal atskirus MedDRA pageidaujamus terminus buvo plaukų spalvos pasikeitimai (77,4 %), padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (62,0 %), nuovargis (60,6 %), anemija (60,6 %), vėmimas (56,2 %), hipofosfatemija (52,6 %), galvos skausmas (52,6 %), makulopapulinis išbėrimas (50,4 %), karščiavimas (46,7 %), augimo sulėtėjimas (43,1 %), sausa oda (40,9 %), aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (38,0 %), laktatdehidrogenazės koncentracijos padidėjimas kraujyje (38,0 %), pykinimas (37,2 %), vidurių užkietėjimas (36,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (35,8 %), aknės formos dermatitas (34,3 %), kraujavimas iš nosies (32,1 %), apetito sumažėjimas (29,9 %) ir paronichija (29,9 %). Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą buvo augimo sulėtėjimas (6,6 %), vėmimas (6,6 %) ir kraujavimas į naviką (5,1 %).

Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai ir dėl kurios reikėjo sumažinti tovorafenibo dozę > 5 % pacientų, buvo makulopapulinis išbėrimas (5,1 %). Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ir dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti tovorafenibo dozavimą > 5 % pacientų, buvo karščiavimas (13,9 %), makulopapulinis išbėrimas (10,2 %), vėmimas (10,2 %), nuovargis (5,8 %), pykinimas (5,1 %), galvos skausmas (5,1 %) ir alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (5,1 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti gydymą tovorafenibu daugiau nei vienam pacientui, buvo augimo sulėtėjimas (2,9 %) ir kraujavimas į naviką (2,9 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė tovorafenibo monoterapija gydytiems pacientams tyrime FIREFLY-1 (n=137). Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10) ir dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

#### **4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo gauta pranešimų iš MLG sergančių vaikų tyrime FIREFLY-1 (n=137)**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, paronichija, virusinė infekcija
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Anemija <sup>a</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Apetito sumažėjimas, hipokalemija, hipoalbuminemija, hiponatremija
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Galvos skausmas
<b>Akių sutrikimai</b>	
Dažnas	Blefaritas, akių sausmė
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Kraujavimas <sup>b</sup> , intranavikinis kraujavimas <sup>c</sup> , veido ir kaklo paraudimas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas <sup>d</sup> , stomatitas <sup>e</sup> , viduriavimas <sup>f</sup>
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Išbėrimas <sup>g</sup> , plaukų spalvos pokyčiai, sausa oda <sup>h</sup> , aknės formos dermatitas <sup>i</sup> , niežėjimas, odos spalvos pokyčiai <sup>j</sup> , alopecija, jautrumo šviesai reakcija

<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Augimo sulėtėjimas <sup>k</sup> , galūnės skausmas, mialgija, artralgija
<b>Bendrieji sutrikimai</b>	
Labai dažnas	Nuovargis, karščiavimas, edema <sup>l</sup>
<b>Tyrimai</b>	
Labai dažnas	Fosforo koncentracijos kraujyje sumažėjimas <sup>m</sup> , kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas kraujyje, laktatdehidrogenazės koncentracijos kraujyje padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, svorio sumažėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, limfocitų skaičiaus sumažėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas.
Dažnas	Eozinofilija
<sup>a</sup> Apima terminą hemoglobino koncentracijos sumažėjimas <sup>b</sup> Apima tokius terminus kaip epistakasė, sumušimas, dantenų kraujavimas, hematoma, petechijos, kraujavimas iš virškinimo trakto, vėmimas krauju, kraujingos išmatos, kraujavimas iš apatinės virškinimo trakto dalies, purpura, subdurinė hemoragija, kraujavimas iš makšties. <sup>c</sup> Apima tokius terminus kaip kraujavimas į naviką ir intrakranijinis kraujavimas į naviką <sup>d</sup> Apima terminą viršutinės pilvo dalies skausmas <sup>e</sup> Apima tokius terminus kaip aftinė opa, burnos išopėjimas, cheilitas, angulinis cheilitas, lūpų išopėjimas <sup>f</sup> Apima tokį terminą kaip enterokolitas <sup>g</sup> Apima tokius terminus kaip makulopapulinis išbėrimas, egzema, eriteminis išbėrimas, papulinis išbėrimas, pustulinis išbėrimas, dermatitas, medikamentinis išbėrimas, odos lupimasis, pūslinis dermatitas, folikulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, niežtinis išbėrimas, daugiaformė eritema, vezikulinis išbėrimas <sup>h</sup> Apima tokius terminus kaip suskeldėjusios lūpos, sausos lūpos, kseroderma <sup>i</sup> Apima terminą aknė <sup>j</sup> Apima tokius terminus kaip odos spalvos praradimas, odos hiperpigmentacija, odos hipopigmentacija, melanocitinis apgamas <sup>k</sup> Apima terminą augimo sutrikimas <sup>l</sup> Apima tokius terminus kaip veido edema, veido patinimas, patinimas aplink akis, akių patinimas, periferinė edema, periferinis patinimas, lūpų edema, vulvos edema <sup>m</sup> Apima terminą hipofosfatemija	

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Intranavikinis kraujavimas (INK)*

Tyrimo FIREFLY-1 metu intranavikinis kraujavimas (įskaitant terminus kraujavimas į naviką ir intrakranijinis kraujavimas į naviką) buvo stebėtas 13,9 % pacientų, 3,6 % pacientų pasireiškė  $\geq 3$  laipsnio reiškinys, 0,7 % – 5 laipsnio reiškinys. 2,9 % pacientų gydymas tovorafenibu dėl INK reiškinų buvo nutrauktas visam laikui. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 239,2 dienos (mediana: 206 dienos; intervalas: 23–671 diena), o pirmą kartą pasireiškęs INK vidutiniškai truko 30,8 dienos (mediana: 19,5 dienos; intervalas: 1–88 dienos).

##### *Kiti kraujavimo reiškiniai*

Tyrimo FIREFLY-1 metu 40,1 % vaikų buvo stebėta kitų kraujavimo reiškinų, iš kurių  $\geq 3$  laipsnio reiškiniai sudarė 2,2 %. Apie dažniausią kraujavimo reiškinį (kraujavimą iš nosies) pranešė 32,1 % pacientų, dauguma reiškinų buvo 1 laipsnio. 1 pacientui pasireiškė 3 laipsnio epistaksė. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 124,5 dienos (mediana: 77 dienos; intervalas: 4–617 dienų), ir pirmą kartą pasireiškęs kraujavimas vidutiniškai truko 78,1 dienos (mediana: 9 dienos; intervalas: 1–428 dienos).

##### *Augimo sulėtėjimas*

Iki 24 mėnesių tovorafenibu gydytiems pacientams lyginant su normatyviniais amžių ir lyčių atitinkančiais duomenimis, nuo pradinio vertinimo sumažėjo ūgio z balas, nors ir tikimasi, kad vaikų,

kuriems yra pediatriinė MLG, augimo greitis lyginant su vėžiu nesergančiais vaikais bus pakitęs. Tyrimo FIREFLY-1 metu apie augimo sulėtėjimą pranešė 44,5 % 18 metų ar jaunesnių pacientų. Dėl augimo sulėtėjimo laikinai nutraukti dozavimą teko 5,1 % pacientų ir 2,2 % teko sumažinti dozę. Tarp tų pacientų, kuriems pasireiškė augimo sulėtėjimas ir kuriems buvo padarytos plaštakų rentgenogramos kaulo amžiui nustatyti, priešlaikinio epifizės augimo plokštelių susiliejimo ar kaulo subrendimo ne pagal amžių įrodymų rasta nebuvo. Dėl augimo sulėtėjimo gydymas visam laikui buvo nutrauktas 2,9 % pacientų. Stebint pacientus, kurie buvo laikinai nutraukę gydymą tovorafenibu, buvo matomas augimo greičio atsigavimas ir z balų padidėjimas.

#### *Su kepenimis susiję reiškiniai*

Tyrimo FIREFLY-1 metu 24,8 % tovorafenibą vartojusių pacientų pranešė apie ALT aktyvumo padidėjimą. 38 % tovorafenibą vartojusių pacientų pasireiškė AST aktyvumo padidėjimas. Atitinkamai 5,8 % ir 2,9 % pacientų buvo stebėtas  $\geq 3$  laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimas. Be to, 14,6 % pacientų pranešė apie bilirubino koncentracijos padidėjimą. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo pasireiškimo vidurkis buvo 215,3 dienos (intervalas: 1–672 dienos), iki AST aktyvumo padidėjimo – 123,4 dienos (intervalas: 12,0–813 dienu) ir iki bilirubino koncentracijos padidėjimo – 79,6 dienos (intervalas: 13,0–645,0 dienos). ALT aktyvumo padidėjimas, dėl kurio reikėjo laikinai nutraukti dozavimą, pasireiškė 5,1 % pacientų ir dozę reikėjo sumažinti 1,5 % pacientų, o AST aktyvumo padidėjimas, dėl kurio reikėjo laikinai nutraukti dozavimą, pasireiškė 2,9 % pacientų ir dozę reikėjo sumažinti 0,7 % pacientų. Dėl padidėjusios bilirubino koncentracijos laikinai nutraukti dozavimą reikėjo 0,7 % pacientų ir nė vienam pacientui nereikėjo sumažinti dozės.

#### *Kreatinfosfokinazės koncentracijos kraujyje padidėjimas*

Tyrimo FIREFLY-1 metu buvo gauta pranešimų apie 62 % pacientų pasireiškusių kreatinfosfokinazės (KFK) koncentracijos kraujyje padidėjimo reiškinius. 12,4 % pacientų buvo  $\geq 3$  laipsnio reiškiniai. Visi atvejai buvo nesunkūs. Dauguma (61,2 %) iš pranešusiųjų apie KFK koncentracijos padidėjimą pranešė per pirmąsias 4 savaites nuo tovorafenibo vartojimo pradžios. Kai kuriems pacientams šis reiškinys pasikartojė daug kartų. Dėl KFK padidėjimo laikinai nutraukti dozavimą teko 3,6 % pacientų. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 98,5 dienos (mediana: 29 dienos; intervalas: 4–701 diena). Pirmojo reiškinio vidutinė trukmė buvo 238,4 dienos (mediana: 122 dienos; intervalas: 8–926 dienos).

#### *Anemija*

Tyrimo FIREFLY-1 metu 61,3 % pacientų pranešė apie anemiją. 13,1 % pacientų pranešė apie  $\geq 3$  laipsnio anemijos reiškinius. Dauguma šių pacientų (54,8 %) apie anemiją pranešė per 60 dienų nuo tovorafenibo vartojimo pradžios. Vienam pacientui reiškinys buvo sunkus. Gydymo dėl anemijos nenutraukė nė vienas pacientas; 2,2 % pranešė apie anemiją, dėl kurios reikėjo laikinai nutraukti dozavimą arba keisti dozę. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki pasireiškimo vidurkis buvo 107,4 dienos (mediana: 57 dienos; intervalas: 8–737 dienos). Pirmojo anemijos pasireiškimo vidutinė trukmė buvo 207,1 dienos (mediana: 89,5 dienos; intervalas: 1–826 dienos).

#### *Toksinis poveikis odai, įskaitant jautrumą šviesai*

Tyrimo FIREFLY-1 metu išbėrimas pasireiškė 83,2 % pacientų. Dauguma reiškinų buvo nesunkūs, apie  $\geq 3$  laipsnio reiškinius pranešė 12,4 % pacientų. 16,1 % pacientų dėl išbėrimo teko laikinai nutraukti dozavimą ir 8,8 % pacientų sumažinti dozę, o 1 (0,7 %) pacientas nutraukė gydymą dėl niežtinčio išbėrimo. Laiko nuo gydymo tovorafenibu pradžios iki išbėrimo pasireiškimo vidurkis buvo 87,6 dienos (mediana: 14,5 dienos; intervalas: 1–617 dienu), o vidutinė pradinio išbėrimo pasireiškimo trukmė buvo 103 dienos (mediana: 43 dienos; intervalas: 1–777 dienos). Jautrumas šviesai pasireiškė 14,6 % pacientų, įskaitant vieną 3 laipsnio reiškinį vienam pacientui (0,7 %), ir dėl jautrumo šviesai vienas pacientas (0,7 %) laikinai nutraukė dozavimą.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Informacijos apie tovorafenibo perdozavimą nėra. Perdozavimo atveju reikia sustabdyti tovorafenibo vartojimą ir, jei reikia, pacientui taikyti palaikomąjį gydymą bei tinkamai stebėti. Kadangi tovorafenibas stipriai jungiasi su plazmos baltymais, tikėtina, kad hemodializė tovorafenibo perdozavimui gydyti bus neveiksminga.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: priešnavikinis vaistinis preparatas, proteinkinazės inhibitorius, Raf serino treonino kinazės (RAF) inhibitorius, ATC kodas: L01EC04.

#### Veikimo mechanizmas

Tovorafenibas yra į centrinę nervų sistemą (CNS) prasiskverbianti selektyvi maža molekulė, mutavusios BRAF V600E, nemutavusios („laukinio tipo“, angl. *wild type*) BRAF ir nemutavusios CRAF kinazių II tipo RAF kinazės, įskaitant RAF monomerus ir dimerus bei BRAF susiliejimą, inhibitorius, slopinantis mitogeno aktyvuotos proteinkinazės (MAPK) kelio aktyvaciją (žr. 5.3 skyrių).

#### Farmakodinaminis poveikis

##### *Širdies elektrofiziologija*

Tovorafenibą vartojant per burną rekomenduojama 380 mg/m<sup>2</sup> doze kartą per savaitę (neviršijant 600 mg), vidutinio QT intervalo pailgėjimo >20 milisekundžių stebėta nebuvo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tovorafenibo veiksmingumas 6 mėnesių ir vyresniems pacientams buvo įvertintas daugiacentrio atvirojo vienos grupės tyrimo (FIREFLY-1 [1 grupės]) metu. Dalyvauti tyrime tinkamiems 6 mėnesių – 25 metų pacientams (n=76) turėjo būti atsinaujinusi ar atspari vaikų mažo laipsnio glioma (MLG) su vietinėje laboratorijoje nustatytu aktyvinančiu BRAF pakitimu. Pacientams taip pat turėjo būti bent vienas išmatuojamas pažeidimas, kaip apibrėžta RANO 2010 kriterijų. Visi pacientai prieš tai buvo gydomi bent vienos eilės sisteminiu gydymu ir turėjo dokumentuotą radiologinės progresijos įrodymų. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių navikai turėjo papildomą (-ų) aktyvinantį (-čių) molekulinį (-ių) pakitimą (-ų) (pvz., IDH1/2 mutacijų, FGFR3 mutacijų), arba pacientai, kuriems buvo nustatyta arba įtariama 1 tipo neurofibromatozė (NF1).

Pacientai iki ligos progresavimo, klinikinės naudos praradimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo kartą per savaitę per burną vartojo apytiksliai po 420 mg/m<sup>2</sup> tovorafenibo (intervalas: 290–476 mg/m<sup>2</sup>, 0,76–1,25 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę) atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, didžiausia dozė buvo 600 mg.

Navikas buvo vertinamas kas 12 savaitių.

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pacientų bendrasis atsako dažnis (BAD), įvertintas nepriklausomos peržiūros pagal RANO-HGG (atsako įvertinimo neuroonkologijoje didelio piktybiškumo gliomai, angl. *Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), pirminė vertinamoji baigtis ir RAPNO-LGG (atsako įvertinimo vaikų neuroonkologijoje mažo piktybiškumo gliomai, angl. *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*) kriterijus. Papildomai veiksmingumo rezultatai nepriklausomos RANO-LGG (2011) kriterijais paremtos peržiūros metu buvo vertinami pagal atsako trukmę, laiką iki atsako pasireiškimo, BAD ir išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP).

Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 8,5 metų (intervalas: 2–21 metai); 14 pacientų buvo jaunesni kaip 6 metų, 42 pacientai 6–12 metų, 15 pacientų 12–16 metų ir 6 pacientai buvo vyresni kaip 16 metų bei jaunesni kaip 25-erių; 53 % buvo vyriškos lyties; 61 % buvo baltaodžiai ir 93 % pacientų Karnofsky/Lansky funkcinė būklė buvo įvertinta 80–100 balų. Pacientai prieš tai buvo gydyti pagal vidutiniškai 3 sisteminio gydymo planus (intervalas: 1–9), įskaitant 22 %, 26 %, 21 % ir 30 % pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyti atitinkamai 1, 2, 3 ir > 3 sisteminio gydymo planai. Dažniausiai anksčiau taikytas sisteminis gydymas buvo chemoterapija (karboplatina ir vinkristinas). 46 pacientai (60 %) anksčiau buvo gydyti MAP kinazės kelio inhibitoriais. Dažniausios naviko vietos buvo optinis traktas (51 %), giliosios vidurinių smegenų struktūros (12 %), smegenų kamienas (8 %), smegenėlės (7 %) ir smegenų pusrutulius (5 %). 63 pacientams (83 %) buvo BRAF suliejimas ar pertvarkymas ir 13 pacientų (17 %) buvo V600 mutacija. Vidutinė gydymo trukmė buvo 23,7 mėnesio (intervalas: 0,7–32,1 mėnesio). Pagal protokolą, pacientai, užbaigę 26 gydymo ciklus / 24 mėnesių gydymą ir vadovaujantis tyrėjo nuožiūra, taip pat galėjo išeiti neprivalomų atostogų nuo gydymo: 43 % (33 iš 76) pacientų ilsėjosi nuo gydymo, 14 % (11 iš 76) buvo gydoma toliau. Gavus klinikinių ar radiografinių ligos progresavimo įrodymų 3 (9,1 %) iš besiilsėjusių nuo gydymo pacientų buvo pakartotinai gydomi tovorafenibu.

Remiantis RANO-HGG kriterijais, įvertintais nepriklausomos peržiūros, iš 69 vertintinų pacientų BAD buvo 71,0 % (58,8, 81,3; 95 % PI), 23,2 % pacientų pasireiškė visiškasis atsakas, 47,8 % dalinis atsakas ir 21,7 % buvo stabili liga. Atsako trukmės mediana buvo 19,7 mėnesio (95 % PI: 13,7, NE [neįvertinama]).

Veiksmingumo rezultatai, paremti RAPNO-LGG kriterijais, pateikiami 5 lentelėje.

**5 lentelė. Tyrimo FIREFLY–1 (1 grupės) veiksmingumo rezultatai pagal nepriklausomą peržiūrą**

Veiksmingumo parametras	RAPNO-LGG N=76*
<b>Bendras atsako dažnis</b>	
BAD (VA+DA+NA) 95 % PI <sup>a</sup>	52,6 % (40,8, 64,2)
<b>Geriausias bendras atsakas</b>	
Visiškas atsakas (VA), n (%)	0 (0)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	29 (38,2 %)
Nedidelis atsakas (NA), n (%)	11 (14,5 %)
Stabili liga (SL), n (%)	22 (28,9 %)
Progresuojanti liga (PL), n (%)	13 (17,1 %)
<b>Atsako trukmė (AT)</b>	
Mediana (95 % PI) <sup>b</sup> , mėnesiai	18,0 (12,0, 22,8)
AT dažnis po ≥ 12 mėnesių (95 % PI) <sup>b</sup>	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
AT dažnis po ≥24 mėnesių (95 % PI) <sup>b</sup>	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Trumpiniai: RAPNO-LGG = atsako įvertinimas vaikų neuroonkologijoje mažo piktybiškumo gliomai (angl. *Response Assessment in Paediatric Neuro Oncology for Low-Grade Glioma*); PI = pasikliautinis intervalas. \*Bent vienas išmatuojamas pažeidimas vadovaujantis tinkamais vaizdinių tyrimų kriterijais tyrimo pradžioje pagal RAPNO-LGG.

<sup>a</sup>Remiantis *Clopper-Pearson* tiksliu pasikliautiniu intervalu.

<sup>b</sup>Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiu.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ojemda tyrimo FIREFLY-2 su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių mažo laipsnio gliomos gydymo duomenis iki 2030 m. liepos mėn. (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Jeigu nenurodyta kitaip, tovorafenibo farmakokinetiniai parametrai pateikiami kaip vidurkis (variacijos koeficientas [CV]%). Remiantis populiacijos FK modeliavimu, didžiausia tovorafenibo pusiausvyrinė koncentracija ( $C_{max}$ ) yra 6,9  $\mu\text{g/ml}$  (23 %), o plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive (AUC) yra 508  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31 %). Laikas, per kurį pasiekama tovorafenibo pusiausvyrinė koncentracija yra 12 parų (33 %). Tovorafenibo ekspozicija didėja proporcingai dozei. Kliniškai reikšmingai tovorafenibas nesikaupia.

### Absorbcija

Remiantis klinikiniu tyrimu su sveikais savanoriais, laiko, reikalingo didžiausiai tovorafenibo koncentracijai kraujo plazmoje ( $T_{max}$ ) susidaryti suvartojus vieną dozę tablečių ar geriamojo tirpalo pavidalu, mediana (minimumas, maksimumas) yra 3 valandos (1,5; 4 valandos).

### *Maisto poveikis*

Remiantis klinikiniu tyrimu su sveikais savanoriais, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų tovorafenibo  $C_{max}$  ir AUC skirtumų, kai tablečių buvo vartojama su maistu, kuriame gausu riebalų (apytiksliai viso 859 kalorijos, 54 % riebalų), lyginant su vartojimu nevalgius, tačiau  $T_{max}$  pailgėjo iki 6,5 valandos.

### Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, tariamasis tovorafenibo pasiskirstymo tūris yra 60  $\text{l/m}^2$  (23 %). *In vitro* 97,5 % tovorafenibo prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų. Tovorafenibas stipriai jungiasi su baltymu albuminu ( $\approx 95$  %) ir vidutiniškai jungiasi su alfa-1 rūgščių baltymu (angl. *alpha-1 acid glycoprotein*, AAG) ( $\approx 42$  %).

### Biotransformacija

*In vitro* tovorafenibas daugiausia metabolizuojamas aldehydų oksidazės ir CYP2C8. Mažiau tovorafenibas metabolizuojamas CYP3A, CYP2C9 ir CYP2C19.

### *Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai*

#### *In vitro* tyrimai

*CYP450 fermentai*: esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms tovorafenibas galimai slopina CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP3A, bet neslopina CYP1A2, CYP2B6 ir CYP2D6.

Esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms tovorafenibas galimai yra CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ir CYP2C19 induktorius.

*Pernešimo sistemos*: tovorafenibas nėra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glikoproteino (P-gp), OATP1B1 ir OATP1B3 substratas. Nebuvo

įvertinta, ar tovorafenibas yra OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K ir OCT2 substratas. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai tovorafenibas galimai slopina BCRP, OATP1B1, OATP1B3 ir MATE1.

### Eliminacija

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, galutinis tovorafenibo pusinės eliminacijos periodas yra apytiksliai 56 valandos (33%), o numatomas klirensas yra 0,7 l/h/m<sup>2</sup> (31 %). Remiantis klinikinio tyrimo su sveikais savanoriais duomenimis, po vienkartinės per burną vartojamos radioaktyviais izotopais ženklinto tovorafenibo dozės suvartojimo, 66,1 % visos radioaktyviais izotopais ženklintos dozės buvo rasta išmatose (8,6 % nepakitusio) ir 28,7 % rasta šlapime (0,2 % nepakitusio).

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, kliniškai reikšmingų tovorafenibo farmakokinetikos skirtumų, susijusių su amžiumi (intervalas 1–94 metai) nestebėta. Vaikų nuo 11 mėnesių iki 17 metų C<sub>max</sub> and AUC buvo tame pačiame intervale kaip ir stebėti suaugusiesiems, suvartojusiems tokią pačią dozę skaičiuojant pagal kūno paviršiaus plotą.

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Remiantis populiacijos FK modeliavimu, kliniškai reikšmingų skirtumų tovorafenibo skiriant pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, apskaičiuotas pagal Švarco [Schwartz] formulę arba MDRD formulę), stebėta nebuvo. Tororafenibas netirtas pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Remiantis FK duomenų, gautų klinikinių tyrimų metu, populiacijos FK modeliavimu, kliniškai reikšmingų skirtumų tovorafenibo skiriant pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimai rodė nesunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžtą kaip bilirubino  $\leq$  viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST]  $>$  VNR arba bilirubino  $> 1-1,5$  x VNR ir bet koks AST aktyvumas), stebėta nebuvo. Tororafenibas nebuvo tirtas su pacientais, kurių kepenų funkcijos tyrimai rodė vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžtą kaip bilirubino  $> 1,5-3$  x VNR ir bet koks AST aktyvumas) ar sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (apibrėžtą kaip bendrojo bilirubino  $> 3$  x VNR ir bet koks AST aktyvumas) (žr. 4.2 skyrių).

#### *Rasė*

Jokių kliniškai reikšmingų tovorafenibo farmakokinetikos skirtumų pagal rasę (baltaodžių, juodaodžių, azijiečių) stebėta nebuvo.

#### *Lytis*

Jokių kliniškai reikšmingų tovorafenibo farmakokinetikos skirtumų pagal lytį stebėta nebuvo.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Tovorafenibo ekspozicija susijusi su ūgio z balo sumažėjimu vaikams. Ūgio pagal amžių sumažėjimo rizika išlieka gydymo tovorafenibu metu. Didesnė tovorafenibo ekspozicija buvo susijusi su padidėjusia tokių nepageidaujamų reakcijų kaip odos išbėrimas ir padidėjęs kepenų fermentų (AST ir ALT) aktyvumas, rizika (žr. 4.8 skyrių). Bendram atsako dažniui, kuris remiasi RAPNO-LGG kriterijais, ekspozicijos ir atsako santykis dozei esant intervale nuo 290 iki 476 mg/m<sup>2</sup> (0,76-1,25 kartų didesnei už rekomenduojamą dozę), nebuvo kliniškai reikšmingas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

*In vitro* tovorafenibas padidino ekstraceliulinių signalų perdavimo mechanizmu reguliuojamų kinazių (angl. *extracellular signal-regulated kinase* - ERK) fosforilinimą esant klinikiniu požiūriu reikšmingoms koncentracijoms ląstelėse su 1 tipo neurofibromatozės funkcijos praradimu (NF1 LOF),

o tai rodo, kad MAP kinazės kelias aktyvuojamas, o ne slopinamas. Genetiškai modifikuotų NF1 pelių pleksiforminės neurofibromos be BRAF pakitimo modelyje tovorafenibas nepasižymėjo priešnavikiniu poveikiu (žr. 4.4 skyrių) ir nors statistiškai nebuvo reikšminga, bet 2 iš 12 pelių buvo stebėtas naviko tūrio padidėjimas (apytiksliai 17 %).

hERG transfekuotose HEK293 ląstelėse buvo slopinamas hERG kanalas, tai rodo galimą QT intervalo pailgėjimą. Pusinė didžiausia slopinamoji koncentracija buvo 8,9  $\mu$ M, 32 kartus didesnė už klinikinę prie plazmos neprisijungusios medžiagos koncentraciją suaugusiųjų organizme.

Klinikinių tyrimų metu nestebėtos nepageidaujamos reakcijos, bet kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, išvardytos toliau:

26 savaites (arba 6 mėnesius) trukusio tyrimo su transgeninėmis pelėmis metu, kai ekspozicija buvo apytiksliai 0,6 karto didesnė už ekspoziciją žmogui (AUC), skiriant rekomenduojamą žmonėms dozę, tovorafenibas nebuvo kancerogeniškas. Remiantis *in vitro* ir *in vivo* tyrimais ir esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai, manoma, kad tovorafenibas nėra genotoksiškas.

Preliminarus embriono-vaisiaus vystymosi tyrimo su žiurkėmis metu visoms patelėms, kurioms ekspozicija buvo mažesnė už rekomenduojamą žmonėms, buvo stebėtas visos vados praradimas dėl ankstyvos rezorbcijos. Dėl to tolesniam tyrimui vykdyti nebuvo likę vaisių ir tai paaiškina, kodėl nebuvo tolesnių vystymosi tyrimų (pagrindinių embriono-vaisiaus vystymosi tyrimų ir prenatalinio bei postnatalinio vystymosi tyrimų).

Vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimo su žiurkių patelėmis metu esant mažoms dozėms, apytiksliai, 0,8 kartus didesnėms už ekspoziciją žmogui, skiriant rekomenduojamą dozę pagal AUC, tovorafenibas sumažino nėštumą, geltonkūnių ir gyvybingų embrionų skaičių bei padidino poimplantacinių vaisiaus praradimų.

Iki 3 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu, dozėms esant 0,4 karto didesnėms nei ekspozicija žmogui skiriant rekomenduojamas dozes pagal AUC, žiurkių patelėms buvo nustatytas su tovorafenibu susijęs grįžtamas makšties gleivinės sustorėjimas, didesni ir (arba) daugiau hemoraginių kūnų (*corpora haemorrhagica*) ir kraujavimas bei negrįžtami cistiniai folikulai, geltonkūnio sumažėjimas ir kiaušidėse buvo stebima intersticinių ląstelių hiperplazija. Žiurkių patinams duodant tovorafenibo apytiksliai 0,3 karto didesnėmis už ekspoziciją žmogui, kai skiriama rekomenduojama dozė remiantis AUC, dozėmis, sumažėjo sėklidžių prielipo ir sėklidžių svoris, kuris koreliavo su grįžtama sėklidžių kanalėlių degeneracija / atrofija ir sumažėjusiu spermatozoidų kiekiu sėklidės prielipe.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Kopovidonas

Mikrokristalinė celiuliozė

Manitolis (E421)

Natrio laurilsulfatas

Simetikonas

Maltodekstrinas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Sukralozė

Dirbtinė braškių skonio medžiaga (sudėtyje yra maltodekstrino, triacetino ir dirbtinės skonio medžiagos)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai geriamajam tirpalui:  
3 metai.

Paruošta geriamoji suspensija:  
15 minučių.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30 ml skaidraus III tipo stiklo buteliukas su indukcinė plomba ir baltu polipropileno dangteliu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, 20 ml geriamosios suspensijos geriamasis dozavimo švirkštas ir buteliuko adapteris.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

- Kaskart prieš ruošiant Ojemda reikia atidžiai perskaityti vartojimo instrukcijas.
- Gydytojas arba vaistininkas turi parodyti pacientui ar globėjui, kaip teisingai paruošti, atmatuoti ir suvartoti Ojemda dozę.
- Buteliukas yra pagamintas iš stiklo. Šio vaistinio preparato negalima vartoti, jei buteliukas sudužęs ar pažeistas arba jei po dangteliu esanti saugumo plomba pažeista ar jos nėra.
- Ojemda ruošti reikia naudoti tik 14 ml kambario temperatūros vandenį.
- Iš kiekvieno paruošto buteliuko reikia vartoti tik iki 12 ml Ojemda. Jei paskirta dozė yra didesnė kaip 12 ml (300 mg), reikia kaip įmanoma lygiau padalinti dozę, ištraukiamą iš kiekvieno paruošto buteliuko (pvz., 6 ml ir 7 ml, kai dozė yra 325 mg). Paruošus pirmąjį buteliuką reikia suvartoti dozę prieš ruošiant antrąjį buteliuką.
- Kiekvieną dozę reikia suvartoti per 15 minučių nuo vaistinio preparato paruošimo.

#### Ojemda miltelių geriamajai suspensijai paruošimo instrukcija

Pastaba: jei paskirtai dozei gauti reikia daugiau nei vieno buteliuko, buteliukai turi būti ruošiami po vieną. Padalinkite dozę kiek įmanoma lygiau kiekvienam paruoštam buteliukui.

Šią procedūrą reikia atlikti ant švaraus plokščio paviršiaus, rankos turi būti švarios.

**1 žingsnis:** pripilti pusę puodelio kambario temperatūros vandens. **Nenaudoti šalto vandens.**

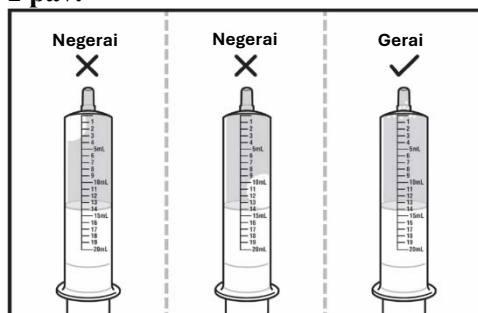
**2 žingsnis:** traukti geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį, siekiant pritraukti vandens tiksliai iki 14 ml žymos.

**3 žingsnis:** geriamąjį dozavimo švirkštą apversti galiuku aukštyn ir patikrinti, ar nėra oro burbuliukų.

Jei geriamajame dozavimo švirkšte yra didelių oro burbuliukų, reikia vandenį išpilti atgal į puodelį ir iš naujo pritraukti vandens iki **14 ml** žymos. **Šį žingsnį kartoti**, kol nebus didelių oro burbuliukų.

Mažų oro burbuliukų gali būti (žr. 1 pav.).

1 pav.

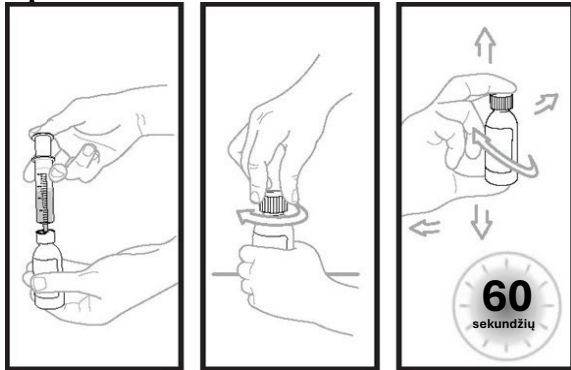


**4 žingsnis:** tvirtai spaudžiant dangtelį žemyn ir sukant į kairę (prieš laikrodžio rodyklę) atidaryti miltelių buteliuką. Vaistinio preparato nevertoti, jei buteliukas sudužęs, pažeistas arba po dangteliu esanti plomba pažeista ar jos nėra. Dangtelio **neišmesti**.

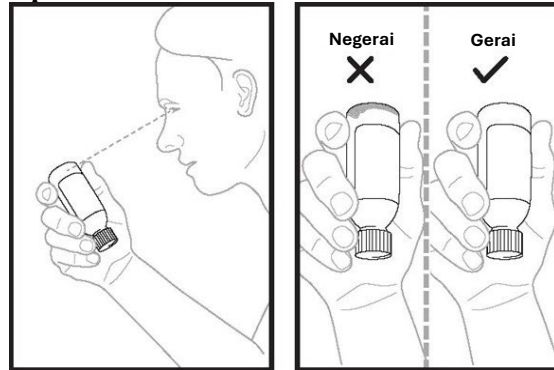
**5 žingsnis:** naudojant geriamąjį dozavimo švirkštą į buteliuką suleisti tiksliai 14 ml vandens (žr. 2 pav.). Iškart po to spaudžiant žemyn ir sukant dangtelį į dešinę (pagal laikrodžio rodyklę) uždėti buteliuko dangtelį atgal. 60 sekundžių gerai pakratyti buteliuką visomis kryptimis.

Apversti buteliuką dugnu aukštyn, kad būtų galima patikrinti, ar buteliuko viduje nėra pasilikusių miltelių (žr. 3 pav.). Jei buteliuke vis dar matoma miltelių, reikia toliau kratyti buteliuką dar 15 sekundžių, kol buteliuke miltelių nebesimatys. **Nekratyti buteliuko viso ilgiau kaip 2 minutes.** Jei buteliuke vis dar matomi milteliai, reikia prašyti naujo buteliuko.

2 pav.



3 pav.



**6 žingsnis:** vėl apversti buteliuką dugnu aukštyn ir 30 sekundžių pasukti (žr. 4 pav.). Nuėmus dangtelį pažiūrėti, ar ant buteliuko kaklelio nėra prilipusių neišsimašiusių miltelių. Jei nuėmus dangtelį ant buteliuko kaklelio matomi neišsimašę milteliai, buteliuką reikia vėl uždaryti dangteliu, apversti dugnu aukštyn ir pasukti dar 15 sekundžių.

Buteliuką reikia 60 sekundžių palikti pastovėti, kad nusėstų susidariusios putos. **Pastaba:** buteliuke susidariusios putos sumažins Ojemda kiekį geriamojoje suspensijoje.

4 pav.



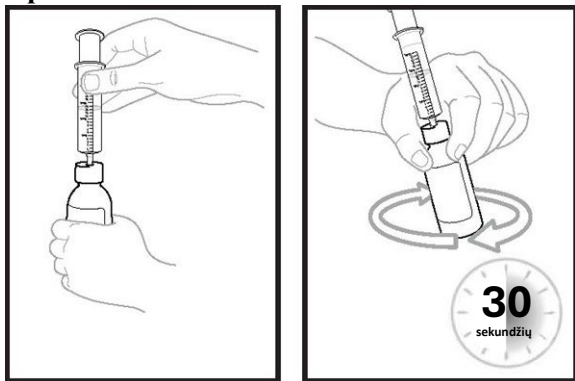
**7 žingsnis:** reikia tvirtai įdėti buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį smarkiai stumiant jį vidun. Viršutinis adapterio kraštas turi susilygiuoti su buteliuko viršumi.

Įkišto į buteliuką adapterio **neištraukti**.

**8 žingsnis:** reikia patikrinti paskirtą dozę mililitrais (ml). Į geriamąjį dozavimo švirkštą reikia pritraukti oro traukiant stūmoklį tol, kol pasiekiamas paskirta dozė.

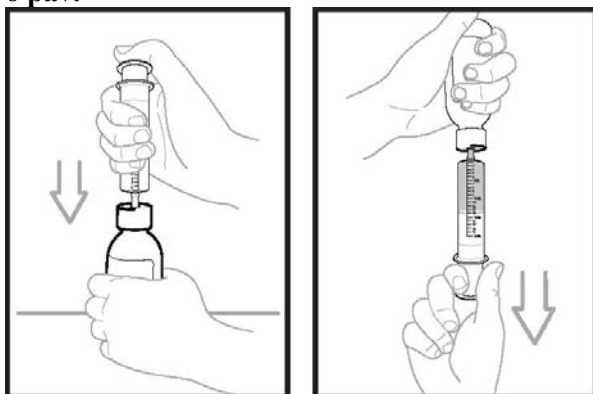
**9 žingsnis:** geriamojo dozavimo švirkšto galiuką reikia įkišti į buteliuko adapterį. Geriamojo dozavimo švirkšto galiukas turi tvirtai laikytis buteliuko adapterio angoje. Įstačius geriamąjį dozavimo švirkštą ir laikant buteliuką toje vietoje, kur geriamojo dozavimo švirkšto antgalis įkišamas į buteliuko adapterį, pasukti geriamąją suspensiją 30 sekundžių (žr. 5 pav.).

5 pav.



**10 žingsnis:** į buteliuką reikia suleisti orą iš geriamojo dozavimo švirkšto (žr. 6 pav.). Laikant geriamąjį dozavimo švirkštą, reikia apversti buteliuką dugnu aukštyn. Siekiant atmatuoti paskirtą dozę, reikia laikyti geriamojo dozavimo švirkšto galiuką nukreiptą aukštyn ir traukti stūmoklį, kol stūmoklio viršus susilygins su nurodyta doze mililitrais.

6 pav.



**11 žingsnis:** kol švirkštas dar prijungtas prie buteliuko adapterio, švelniai stumiant Ojemda atgal į buteliuką reikia iš geriamojo dozavimo švirkšto pašalinti oro burbuliukus, jei jų yra, paskui vėl pritraukiant į švirkštą paskirtą dozę.

Šį žingsnį reikia kartoti tol, kol liks tik keli oro burbuliukai arba jų nebus visai, arba jeigu į geriamąjį dozavimo švirkštą pritraukta neteisinga dozė. Iš kiekvieno paruošto buteliuko galima naudoti tik iki 12 ml Ojemda.

**12 žingsnis:** geriamojo dozavimo švirkšto galiuko neištraukus iš buteliuko adapterio reikia atsargiai apversti buteliuką dugnu žemyn. Buteliuką vėl reikia padėti ant plokščio darbinio paviršiaus.

Traukiant švelniai ir tiesiai aukštyn lėtai ištraukti geriamojo dozavimo švirkšto galiuką iš buteliuko adapterio. **Ojemda paruoštas vartoti.**

Vartojimas naudojant geriamąjį švirkštą

Paruošus suspensiją, reikia įdėti geriamojo dozavimo švirkšto galiuką į burną, kad liestų bet kurią skruostą ir lėtai spaudžiant stūmoklį žemyn, reikia išpilti vaistinį preparatą į burną.

Stūmoklio smarkiai spausti negalima. Pacientas gali paspringti. Duodant Ojemda reikia leisti vaikui nuryti vaistinį preparatą.

Vartojimas naudojant maitinimo vamzdelį

Reikia naudoti tik maitinimo vamzdelį, kurio mažiausias dydis yra 12 pagal prancūzišką skalę. Prieš duodant suspensiją reikia praplauti maitinimo vamzdelį pagal gamintojo instrukcijas. Suspensijai ištraukti iš buteliuko reikia naudoti ENFit švirkštą, tuomet suspensiją suleisti į maitinimo vamzdelį reikia naudojant ENFit adapterį. Po vaistinio preparato vartojimo reikia praplauti maitinimo vamzdelį pagal gamintojo instrukcijas.

Jeigu reikiamai dozei paruošti reikia 2 buteliukų, reikia pakartoti 1–12 žingsnius ir iškart suduoti likusią dozę. Reikia užtikrinti, kad suvartojama visa Ojemda dozė.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/26/2025/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

## A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

## E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti tovorafenibo veiksmingumą ir saugumą juo gydant 6 mėnesių ir vyresnius pacientus, kuriems yra mažo laipsnio glioma (MLG) su BRAF suliejimu ar pertvarkymu arba BRAF V600 mutacija, registruotojas atliks ir pateiks III fazės atsitiktinių imčių paralelinių dviejų grupių tyrimo (FIREFLY-2), kuriuo bus vertinamas tovorafenibo monoterapijos	2032 m. balandžio 30 d.

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
veiksmingumas ir saugumas, lyginant su standartiniu gydymu chemoterapija, vaikams, sergantiems mažo laipsnio glioma (MLG) su aktyvuojančiu greitai progresuojančios fibrosarkomos (angl. – RAF) geno pakitimu, ir kuriems reikalingas pirmos eilės sisteminis gydymas, galutinę ataskaitą.	
Registruotojas sugeneruos papildomų jaunesnių kaip 2 metų vaikų FK duomenų ir pateiks kaip atnaujintą populiacijos FK modelį su įtrauktais minėtais duomenimis, įskaitant sisteminės ekspozicijos įvertinimą ir, jei reikia, peržiūrėtas dozavimo rekomendacijas šio pogrupio pacientams.	2032 m. balandžio 30 d.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ojemda 100 mg plėvele dengtos tabletės  
*tovorafenibum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tovorafenibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

16 plėvele dengtų tablečių  
20 plėvele dengtų tablečių  
24 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/26/2025/001 16 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/26/2025/002 20 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/26/2025/003 24 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ojemda 100 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ojemda 100 mg tabletės  
*tovorafenibum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Ipsen Pharma

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS <, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ojemda 25 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
*tovorafenibum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Paruošus vaistą, viename geriamosios suspensijos buteliuke 12 ml yra 300 mg tovorafenibo, koncentracija yra 25 mg/ml.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai.

Pakuotėje yra 1 buteliukas, 1 buteliuko adapteris, 1 geriamasis dozavimo švirkštas.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Ištirpinus suvartoti per 15 minučių.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/26/2025/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ojemda 25 mg/ml

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ojemda 25 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
*tovorafenibum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Paruošus vaistą, viename geriamosios suspensijos buteliuke 12 ml yra 300 mg tovorafenibo, koncentracija yra 25 mg/ml.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai.  
Vienkartiniam vartojimui

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš paruošimą perskaitykite vartojimo instrukciją.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP  
Ištirpinus suvartoti per 15 minučių.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Ipsen Pharma

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/26/2025/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Ojemda 100 mg plėvele dengtos tabletės tovorafenibas (*ovorafenibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šiame lapelyje pateikiama informacija skirta Jums ar Jūsų vaikui, tačiau lapelyje sakoma „Jūsų vaikui“.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Ojemda ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš duodant Ojemda
3. Kaip vartoti Ojemda
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ojemda
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Ojemda ir kam jis vartojamas**

Ojemda sudėtyje yra veikliosios medžiagos tovorafenibo ir šis vaistas priklauso vaistų, žinomų kaip proteinkinazės inhibitoriai, grupei.

Jis skiriamas 6 mėnesių ir vyresniems pacientams vaikų mažo laipsnio gliomai gydyti. Tai galvos smegenų vėžio, susiformuojančio glijos ląstelėse, palaikančiose ir apsaugančiose nervų ląsteles galvos smegenyse ir stuburo kamiene, tipas. Gliomoms priskiriamas 1–4 laipsnis, rodantis naviko ląstelių agresyvumą. 1 ir 2 laipsnio gliomos laikomos mažo agresyvumo laipsnio gliomomis.

Ojemda skiriamas 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kurių galvos smegenų navikas:

- turi pakitimų BRAF gene (BRAF susiliejimą ar persitvarkymą arba BRAF V600 mutaciją) ir
- liga vėl atsinaujino po anksčiau taikyto gydymo arba į ankstesnį gydymą nebuvo atsako.

Prieš pradėdant gydymą gydytojas atliks tyrimą, kad įsitikintų, jog Ojemda tinka Jūsų vaikui.

#### **2. Kas žinotina prieš duodant Ojemda**

##### **Ojemda duoti draudžiama**

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija tovorafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su savo vaiko gydytoju, prieš duodami Ojemda. Gydytojas turi žinoti, jei Jūsų vaikui yra:

- **kraujavimo sutrikimų. Ojemda gali sukelti kraujavimo sutrikimų, įskaitant kraujavimą naviko viduje.** Vaistų, neleidžiančių kraujui krešėti, tokių kaip antikoaguliantai ar antitrombocitinė terapija, vartojimas gali padidinti tokių kraujavimo sutrikimų riziką gydymo

Ojemda metu. Jei pasireiškia kraujavimo sutrikimai, atsižvelgiant į reiškinio sunkumą, gydytojas gali laikinai sustabdyti gydymą ir jį atnaujinti skirdamas mažesnę dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Ojemda. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia simptomai, įskaitant:

- kraujavimą iš nosies;
  - galvos skausmus;
  - atsikosėjimą krauju ar kraujo krešulių atkosėjimą;
  - vėmimą krauju ar į kavos tirščius panašius vėmalus;
  - raudonas ar juodas išmatas, atrodančias kaip derva;
  - sumišimą;
  - neaiškią kalbą;
  - svaigulį;
  - silpnumą.
- **odos sutrikimų.** Ojemda gali sukelti išbėrimą, įskaitant jautrumą šviesai (būklę, kai oda tampa labai jautri saulės šviesai ar kitoms ultravioletinės šviesos formoms ir gali lengvai nudegti). Jūsų vaikas turi vengti tiesioginės saulės šviesos, nes dėl to gali pasireikšti odos reakcijos. Gydytojas Ojemda metu reikia naudoti apsaugines priemones, tokias kaip kremas nuo saulės (SPF  $\geq$  50), akiniai nuo saulės ir (arba) apsaugantys drabužiai. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, gydytojas gali laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia simptomai, įskaitant:
    - iškilus gumbus ar pakitusios spalvos odos dėmes;
    - odos lupimąsi, paraudimą ar sudirginimą;
    - pūsles;
    - išbėrimą.

#### **Ką Jūsų vaiko gydytojas tikrins prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu**

- Prieš pradėdamas gydymą, praėjus mėnesiui nuo gydymo pradžios ir reguliariai gydymo Ojemda metu Jūsų vaikui bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti, ar gerai veikia kepenys. Taip daroma dėl to, kad Ojemda gali sukelti kepenų sutrikimų. Jeigu taip nutiktų, gydytojas laikinai ar visam laikui sustabdys gydymą arba sumažins dozę.
- Gydytojas stebės Jūsų vaiko augimą prieš pradėdamas gydymą, reguliariai gydymo metu ir kartą sustabdžius gydymą. Taip daroma dėl to, kad Ojemda gali sulėtinti Jūsų vaiko augimo greitį.

#### **Jaunesni kaip 6 mėnesių vaikai**

Ojemda nerekomenduojamas vartoti jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams. Vaistas šiai amžiaus grupei tirtas nebuvo.

#### **Kiti vaistai ir Ojemda**

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant vaistus, parduodamus be recepto, arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdamas gydymą Ojemda apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Tai svarbu, nes kai kurie vaistai gali daryti poveikį Ojemda veikimui arba Jūsų vaikui dėl to gali dažniau pasireikšti šalutinis poveikis. Ojemda irgi gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui:

- gemfibrozilio, vaisto skiriamo esant dideliame cholesterolio ir riebalų kiekiui kraujyje
- karbamazepino, vaisto skiriamo traukuliams stabdyti
- takrolimuzo: vaisto, vartojamo Jūsų organizmo imuninei sistemai slopinti arba persodinto organo atmetimui stabdyti
- kontraceptinių priemonių: jei vartojate per burną vartojamus hormoninius kontraceptikus, turite taip pat naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas).

Jeigu Jūsų vaikas vartoja kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite **gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Gydytojas gali nuspręsti pakoreguoti dozę.

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

### *Nėštumas*

Nors šis vaistas pirmiausiai bus vartojamas mažų vaikų, jis taip pat gali būti vartojamas ir vyresnių pacienčių, kurios gali pastoti. Šis skyrius skirtas šioms pacientėms.

- Jeigu esate nėščia, ar manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju, Ojemda gali būti žalingas negimusiam kūdikiui.
- Jei vartodama šį vaistą pastojate, nedelsiant pasakykite gydytojui. Tyrimų su gyvūnais duomenys parodė, kad Ojemda gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Jeigu Jūsų dukra gali pastoti, prieš pradėdant gydymą Ojemda gydytojas atliks nėštumo tyrimą.

### *Kontracepcija*

Jeigu Jūsų dukra gali pastoti, gydymo Ojemda metu ir mažiausiai 28 dienas po paskutiniosios Ojemda dozės suvartojimo, ji turi naudoti patikimą nėštumo kontrolės (kontracepcijos) metodą.

Gimstamumo kontrolės metodai, kurių sudėtyje yra hormonų (tokie kaip kontraceptinės tabletės, injekcijos ar pleistrai), gydymo Ojemda metu gali neveikti. Siekiant išvengti nėštumo rizikos, gydymo Ojemda metu reikia naudoti veiksmingą nehormoninį barjerinį gimstamumo kontrolės metodą (pvz., prezervatyvą). Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju.

Jeigu Jūsų sūnus gali tapti tėvu, jis gydymo Ojemda metu ir 2 savaites po paskutiniosios Ojemda dozės turi naudoti nehormonines gimstamumo kontrolės (kontracepcijos) priemones.

### *Žindymo laikotarpis*

Nežinoma, ar Ojemda išsiskiria į moterų pieną. Gydymo metu ir 2 savaites sustabdžius gydymą, Jūsų dukra kūdikio žindyti negali. Pasikalbėkite su gydytoju, kaip geriausia maitinti kūdikį šiuo metu.

### *Vaisingumas*

Ojemda poveikis vaisingumui nežinomas. Šis vaistas gali daryti įtaką vyrų ir moterų vaisingumui, ir šis poveikis gali būti negrįžtamas. Apie galimybes padidinti Jūsų vaiko galimybes ateityje susilaukti vaikų pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Ojemda gali sukelti nepageidaujamą poveikį, kuris gali paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu / paspirtuku, valdyti mechanizmus ar dalyvauti kitose budrumo reikalaujančiose veiklose. Jei Jūsų vaikui pasireiškia regėjimo sutrikimai ar vaikas jaučia nuovargį ar silpnumą, arba jam stinga energijos, tokių veiklų reikia vengti.

Šie šalutiniai poveikiai aprašyti 4 skyriuje.

Jeigu kyla klausimų, aptarkite juos su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju. Jūsų vaiko liga, simptomai ir gydymo situacija gali paveikti vaiko gebėjimą dalyvauti tokiose veiklose.

## **Ojemda sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje 100 mg tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Ojemda**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek duoti**

Gydytojas pagal Jūsų vaiko kūno dydį, įskaitant svorį ir ūgį, nuspręs kokia yra tinkama Ojemda dozė. Jei pasireiškia šalutinio poveikio reiškiniai, gydytojas gali nuspręsti sumažinti Jūsų vaiko vartojamą dozę.

Gydymas bus tęsiamas tol, kol Jūsų vaikui jis bus naudingas ir nebus nepriimtino šalutinio poveikio reiškinių.

### **Kaip vartoti**

Jūsų vaikas turi tabletes nuryti visas užsigerdamas vandeniu. Tablečių negalima kramtyti, pjaustyti ar smulkinti. Jeigu Jūsų vaikas negali nuryti tablečių, Ojemda taip pat tiekiamas kaip milteliai geriamajai suspensijai.

Ojemda reikia duoti kartą per savaitę su maistu arba be jo.

### **Ką daryti davus per didelę Ojemda dozę**

Jeigu davėte per daug Ojemda, **susisiekite ir pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju**. Jei įmanoma, parodykite jiems Ojemda pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

### **Pamiršus pavartoti Ojemda**

- Jei nuo savaitinės Ojemda dozės vartojimo laiko praėjo 3 dienos ar mažiau, duokite vaisto, kai tik prisiminsite. Kitą dozę savo vaikui duokite įprastai, kaip suplanuota.
- Jei nuo savaitinės Ojemda dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 3 dienos, šią dozę praleiskite ir kitą dozę savo vaikui duokite įprastai, tą dieną, kaip suplanuota.

### **Jei po Ojemda suvartojimo Jūsų vaikas vemia**

Jei iškart nuo Ojemda pavartojimo Jūsų vaikas vemia, duokite savo vaikui dar vieną dozę. Jei nesate tikri, ar reikia duoti kitą dozę, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

### **Nustojus vartoti Ojemda**

Ojemda duokite tiek laiko, kiek rekomenduoja gydytojas. Nenutraukite gydymo, nebent taip pataria gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia toliau išvardyti simptomai:**

- Smarkus kraujavimas, toks kaip nesiliaujantis kraujavimas iš nosies.
- Kraujavimo į naviką požymiai, tokie kaip staiga prasidėjęs dilgčiojimas, silpnumas, tirpimas ar staigus ir stiprus galvos skausmas, pykinimas ar vėmimas, sumišimas ar neaiški kalba.
- Išbėrimas, į aknę panašus išbėrimas, odos lupimasis, odos paraudimas ar sudirginimas, gumbai ar papulės, pūslės. Šie požymiai gali reikšti sunkų odos išbėrimą.
- Nudėgimas saulėje. Rekomenduojama naudoti apsaugines priemones nuo saulės šviesos, tokias kaip kremas nuo saulės (SPF  $\geq$  50), akiniai nuo saulės ir [arba] apsaugantys drabužiai.

### **Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai**

#### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Plaukų spalvos pokyčiai
- Nuovargis
- Maža raudonųjų kraujo ląstelių koncentracija, galinti sukelti nuovargį ir odos išbalimą (anemija)
- Padidėjęs fermentų (kreatinfosfokinazės, fermento, kuris patenka į kraują esant raumenų pažeidimui) kiekis
- Blogumas (vėmimas)
- Mažas fosfato kiekis kraujyje (hipofosfatemija)
- Galvos skausmas
- Sausa oda
- Karščiavimas (pireksija)

- Lėtas augimas (augimo sulėtėjimas)
- Aknė
- Fermentų, aptinkamų Jūsų vaiko kepenyse (aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas
- Fermentų (laktatdehidrogenazės) kiekio padidėjimas kraujyje, kuris gali rodyti, kad Jūsų vaikui yra tam tikro tipo audinių pažeidimas
- Pykinimas
- Vidurių užkietėjimas
- Nosies ir gerklės infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija)
- Patinimas (edema)
- Nago guolio infekcija (paronichija)
- Apetito sumažėjimas
- Pilvo skausmas
- Mažas kalio kiekis kraujyje (hipokalemija)
- Burnos gleivinės uždegimas (stomatitas)
- Odos niežėjimas (pruritas)
- Viduriavimas
- Svorio sumažėjimas
- Fermentų, aptinkamų Jūsų vaiko kepenyse (alaninaminotransferazės) aktyvumo padidėjimas
- Kojų ir rankų skausmas (galūnių skausmas)
- Odos spalvos pokyčiai
- Plaukų slinkimas (alopecija)
- Raumenų skausmas (mialgija)
- Limfocitų, tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, skaičiaus sumažėjimas
- Padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto kiekis (bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas)
- Mažas albumino kiekis kraujyje (hipoalbuminemija)
- Mažas natrio kiekis kraujyje (hiponatremija)
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Virusinė infekcija
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
- Odos paraudimas (veido ir kaklo paraudimas)

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Padidėjęs eozinofilų, tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, skaičius
- Akių vokų pakraščių uždegimas (blefaritas)
- Akių sausmė

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Ojemda**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio vaisto negalima vartoti, jeigu pakuotė yra pažeista arba matoma, jog ji buvo atidaryta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Ojemda sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tovorafenibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tovorafenibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:  
Tabletės šerdis: bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kopovidonas, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė.  
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, makrogolis, titano dioksidas, geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas.

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### Ojemda išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ojemda 100 mg tabletės yra oranžinės, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „100“, o kitoje – „D101“. Jos tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 4, 5 ar 6 plėvele dengtas tabletes. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 16, 20 arba 24 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Prancūzija

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

**Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 984 3324

**España**

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

**France**

Ipsen Pharma  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Ojemda 25 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai tovorafenibas (*tovorafenibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jūsų vaikui pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šiame lapelyje pateikiama informacija skirta Jums ar Jūsų vaikui, tačiau lapelyje sakoma „Jūsų vaikui“.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Ojemda ir kam jis duodamas
2. Kas žinotina prieš duodant Ojemda
3. Kaip vartoti Ojemda
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ojemda
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Ojemda ir kam jis duodamas**

Ojemda sudėtyje yra veikliosios medžiagos tovorafenibo ir šis vaistas priklauso vaistų, žinomų kaip proteinkinazės inhibitoriai, grupei.

Jis skiriamas 6 mėnesių ir vyresniems pacientams vaikų mažo laipsnio gliomai gydyti. Tai galvos smegenų vėžio, susiformuojančio glijos ląstelėse, palaikančiose ir apsaugančiose nervų ląsteles galvos smegenyse ir stuburo kamiene, tipas. Gliomoms priskiriamas 1–4 laipsnis, rodantis naviko ląstelių agresyvumą. 1 ir 2 laipsnio gliomos laikomos mažo agresyvumo laipsnio gliomomis.

Ojemda skiriamas 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kurių galvos smegenų navikas:

- turi pakitimų BRAF gene (BRAF susiliejimą ar persitvarkymą arba BRAF V600 mutaciją) ir
- liga vėl atsinaujina po anksčiau taikyto gydymo arba į ankstesnį gydymą nebuvo atsako.

Prieš pradėdant gydymą gydytojas atliks tyrimą, kad įsitikintų, jog Ojemda tinka Jūsų vaikui.

#### **2. Kas žinotina prieš duodant Ojemda**

##### **Ojemda duoti draudžiama**

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija tovorafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su savo vaiko gydytoju, prieš duodami Ojemda. Gydytojas turi žinoti, jei Jūsų vaikui yra:

- **kraujavimo sutrikimų. Ojemda gali sukelti kraujavimo sutrikimų, įskaitant kraujavimą naviko viduje.** Vaistų, neleidžiančių kraujui krešėti, tokių kaip antikoagulantai ar

antitrombocitinė terapija, vartojimas gali padidinti tokių kraujavimo sutrikimų riziką gydymo Ojemda metu. Jei pasireiškia kraujavimo sutrikimai, atsižvelgiant į reiškinio sunkumą, gydytojas gali laikinai sustabdyti gydymą ir jį atnaujinti skirdamas mažesnę dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Ojemda. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia simptomai, įskaitant:

- kraujavimą iš nosies;
  - galvos skausmus;
  - atsikosėjimą krauju ar kraujo krešulių atkosėjimą;
  - vėmimą krauju ar į kavos tirščius panašius vėmalus;
  - raudonas ar juodas išmatas, atrodančias kaip derva;
  - sumišimą;
  - neaiškia kalbą;
  - svaigulį;
  - silpnumą.
- **odos sutrikimų.** Ojemda gali sukelti išbėrimą, įskaitant jautrumą šviesai (būklę, kai oda tampa labai jautri saulės šviesai ar kitoms ultravioletinės šviesos formoms ir gali lengvai nudegti). Jūsų vaikas turi vengti tiesioginės saulės šviesos, nes dėl to gali pasireikšti odos reakcijos. Gydymo Ojemda metu reikia naudoti apsaugines priemones, tokias kaip kremas nuo saulės (SPF  $\geq$  50), akiniai nuo saulės ir (arba) apsaugantys drabužiai. Atsižvelgiant į reakcijos sunkumą, gydytojas gali laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikui pasireiškia simptomai, įskaitant:
    - iškilus gumbus ar pakitusios spalvos odos dėmes;
    - odos lupimąsi, paraudimą ar sudirginimą;
    - pūsles;
    - išbėrimą.

#### **Ką Jūsų vaiko gydytojas tikrins prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu**

- Prieš pradėdamas gydymą, praėjus mėnesiui nuo gydymo pradžios ir reguliariai gydymo Ojemda metu Jūsų vaikui bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti, ar gerai veikia kepenys. Taip daroma dėl to, kad Ojemda gali sukelti kepenų sutrikimų. Jeigu taip nutiktų, gydytojas laikinai ar visam laikui sustabdys gydymą arba sumažins dozę.
- Gydytojas stebės Jūsų vaiko augimą prieš pradėdamas gydymą, reguliariai gydymo metu ir kartą sustabdžius gydymą. Taip daroma dėl to, kad Ojemda gali sulėtinti Jūsų vaiko augimo greitį.

#### **Jaunesni kaip 6 mėnesių vaikai**

Ojemda nerekomenduojamas vartoti jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams. Vaistas šiai amžiaus grupei tirtas nebuvo.

#### **Kiti vaistai ir Ojemda**

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant vaistus, parduodamus be recepto, arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdamas gydymą Ojemda apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Tai svarbu, nes kai kurie vaistai gali daryti poveikį Ojemda veikimui arba Jūsų vaikui dėl to gali dažniau pasireikšti šalutinis poveikis. Ojemda irgi gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui:

- gemfibrozilio, vaisto skiriamo esant dideliame cholesterolio ir riebalų kiekiui kraujyje
- karbamazepino, vaisto skiriamo traukuliams stabdyti
- takrolimuzo: vaisto, vartojamo Jūsų organizmo imuninei sistemai slopinti arba persodinto organo atmetimui stabdyti
- kontraceptinių priemonių: jei vartojate per burną vartojamus hormoninius kontraceptikus, turite taip pat naudoti patikimą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas).

Jeigu Jūsų vaikas vartoja kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite **gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Gydytojas gali nuspręsti pakoreguoti dozę.

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

### *Nėštumas*

Nors šis vaistas pirmiausiai bus vartojamas mažų vaikų, jis taip pat gali būti vartojamas ir vyresnių pacienčių, kurios gali pastoti. Šis skyrius skirtas šioms pacientėms.

- Jeigu esate nėščia, ar manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju, Ojemda gali būti žalingas negimusiam kūdikiui.
- Jei vartodama šį vaistą pastojate, nedelsiant pasakykite gydytojui. Tyrimų su gyvūnais duomenys parodė, kad Ojemda gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Jeigu Jūsų dukra gali pastoti, prieš pradėdant gydymą Ojemda gydytojas atliks nėštumo tyrimą.

### *Kontracepcija*

Jeigu Jūsų dukra gali pastoti, gydymo Ojemda metu ir mažiausiai 28 dienas po paskutiniosios Ojemda dozės suvartojimo, ji turi naudoti patikimą nėštumo kontrolės (kontracepcijos) metodą.

Gimstamumo kontrolės metodai, kurių sudėtyje yra hormonų (tokie kaip kontraceptinės tabletės, injekcijos ar pleistrai), gydymo Ojemda metu gali neveikti. Siekiant išvengti nėštumo rizikos, gydymo Ojemda metu reikia naudoti veiksmingą nehormoninį barjerinį gimstamumo kontrolės metodą (pvz., prezervatyvą). Pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju.

Jeigu Jūsų sūnus gali tapti tėvu, jis gydymo Ojemda metu ir 2 savaites po paskutiniosios Ojemda dozės turi naudoti nehormonines gimstamumo kontrolės (kontracepcijos) priemones.

### *Žindymo laikotarpis*

Nežinoma, ar Ojemda išsiskiria į moterų pieną. Gydymo metu ir 2 savaites sustabdžius gydymą, Jūsų dukra kūdikio žindyti negali. Pasikalbėkite su gydytoju, kaip geriausia maitinti kūdikį šiuo metu.

### *Vaisingumas*

Ojemda poveikis vaisingumui nežinomas. Šis vaistas gali daryti įtaką vyrų ir moterų vaisingumui, ir šis poveikis gali būti negrįžtamas. Apie galimybes padidinti Jūsų vaiko galimybes ateityje susilaukti vaikų pasikalbėkite su savo vaiko gydytoju.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Ojemda gali sukelti nepageidaujamą poveikį, kuris gali paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu / paspirtuku, valdyti mechanizmus ar dalyvauti kitose budrumo reikalaujančiose veiklose. Jei Jūsų vaikui pasireiškia regėjimo sutrikimai ar vaikas jaučia nuovargį ar silpnumą, arba jam stinga energijos, tokių veiklų reikia vengti.

Šie šalutiniai poveikiai aprašyti 4 skyriuje.

Jeigu kyla klausimų, aptarkite juos su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju. Jūsų vaiko liga, simptomai ir gydymo situacija gali paveikti vaiko gebėjimą dalyvauti tokiose veiklose.

## **Ojemda sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto viename miltelių geriamajai suspensijai buteliuke yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Ojemda**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek duoti**

Gydytojas pagal Jūsų vaiko kūno dydį, įskaitant svorį ir ūgį, nuspręs kokia yra tinkama Ojemda dozė. Jei pasireiškia šalutinio poveikio reiškiniai, gydytojas gali nuspręsti sumažinti Jūsų vaiko vartojamą dozę.

Gydymas bus tęsiamas tol, kol Jūsų vaikui jis bus naudingas ir nebus nepriimtino šalutinio poveikio reiškiniai.

### **Kaip vartoti**

Daugiau informacijos apie tai, kaip paruošti ir vartoti miltelius geriamajai suspensijai, pateikiama šio pakuotės lapelio gale esančiose vartojimo instrukcijose.

Ojemda reikia duoti kartą per savaitę su maistu arba be jo.

### **Ką daryti davus per didelę Ojemda dozę**

Jeigu davėte per daug Ojemda, **susisiekitė ir pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja**. Jei įmanoma, parodykite jiems Ojemda pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

### **Pamiršus pavartoti Ojemda**

- Jei nuo savaitinės Ojemda dozės vartojimo laiko praėjo 3 dienos ar mažiau, duokite vaisto, kai tik prisiminsite. Kitą dozę savo vaikui duokite įprastai, kaip suplanuota.
- Jei nuo savaitinės Ojemda dozės vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 3 dienos, šią dozę praleiskite ir kitą dozę savo vaikui duokite įprastai, tą dieną, kaip suplanuota.

### **Jei po Ojemda suvartojimo Jūsų vaikas vemia**

Jei iškart po Ojemda pavartojimo Jūsų vaikas vemia, duokite savo vaikui dar vieną dozę. Jei nesate tikri, ar reikia duoti kitą dozę, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

### **Nustojus vartoti Ojemda**

Ojemda duokite tiek laiko, kiek rekomenduoja gydytojas. Nenutraukite gydymo, nebent taip pataria gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia toliau išvardyti simptomai:**

- Smarkus kraujavimas, toks kaip nesiliaujantis kraujavimas iš nosies.
- Kraujavimo į naviką požymiai, tokie kaip staiga prasidėjęs dilgčiojimas, silpnumas, tirpimas ar staigus ir stiprus galvos skausmas, pykinimas ar vėmimas, sumišimas ar neaiški kalba.
- Išbėrimas, į aknę panašus išbėrimas, odos lupimasis, odos paraudimas ar sudirginimas, gumbai ar papulės, pūslės. Šie požymiai gali reikšti sunkų odos išbėrimą.
- Nudėgimas saulėje. Rekomenduojama naudoti apsaugines priemones nuo saulės šviesos, tokias kaip kremas nuo saulės (SPF  $\geq$  50), akiniai nuo saulės ir [arba] apsaugantys drabužiai.

### **Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai**

#### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

- Plaukų spalvos pokyčiai
- Nuovargis
- Maža raudonųjų kraujo ląstelių koncentracija, galinti sukelti nuovargį ir odos išbalimą (anemija)
- Padidėjęs fermentų (kreatinfosfokinazės, fermento, kuris patenka į kraują esant raumenų pažeidimui) kiekis
- Blogumas (vėmimas)
- Mažas fosfato kiekis kraujyje (hipofosfatemija)
- Galvos skausmas
- Sausa oda
- Karščiavimas (pireksija)
- Lėtas augimas (augimo sulėtėjimas)
- Aknė

- Fermentų, aptinkamų Jūsų vaiko kepenyse (aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas
- Fermentų (laktatdehidrogenazės) kiekio padidėjimas kraujyje, kuris gali rodyti, kad Jūsų vaikui yra tam tikro tipo audinių pažeidimas
- Pykinimas
- Vidurių užkietėjimas
- Nosies ir gerklės infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija)
- Patinimas (edema)
- Nago guolio infekcija (paronichija)
- Apetito sumažėjimas
- Pilvo skausmas
- Mažas kalio kiekis kraujyje (hipokalemija)
- Burnos gleivinės uždegimas (stomatitas)
- Odos niežėjimas (pruritas)
- Viduriavimas
- Svorio sumažėjimas
- Fermentų, aptinkamų Jūsų vaiko kepenyse (alaninaminotransferazės) aktyvumo padidėjimas
- Kojų ir rankų skausmas (galūnių skausmas)
- Odos spalvos pokyčiai
- Plaukų slinkimas (alopecija)
- Raumenų skausmas (mialgija)
- Limfocitų, tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, skaičiaus sumažėjimas
- Padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimo produkto kiekis (bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas)
- Mažas albumino kiekis kraujyje (hipoalbuminemija)
- Mažas natrio kiekis kraujyje (hiponatremija)
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Virusinė infekcija
- Baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
- Odos paraudimas (veido ir kaklo paraudimas)

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Padidėjęs eozinofilų, tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių, skaičius
- Akių vokų pakraščių uždegimas (blefaritas)
- Akių sausmė

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Ojemda**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Suspensiją reikia suvartoti per 15 minučių nuo paruošimo.

Šio vaisto nevartokite, jei pažeista po buteliuko dangteliu esanti plomba arba jos nėra. Šio vaisto negalima vartoti, jeigu pakuotė yra pažeista arba matoma, jog ji buvo atidaryta.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Ojemda sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tovorafenibas. Viename buteliuke yra 300 mg tovorafenibo. Paruošus, viename geriamosios suspensijos buteliuke yra 12 ml tovorafenibo, o koncentracija yra 25 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra: kopovidonas, mikrokristalinė celiuliozė, manitolis (E421), natrio laurilsulfatas, simetikonas, maltodekstrinas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, sukralozės milteliai, dirbtinė braškių skonio medžiaga (sudėtyje yra maltodekstrino, triacetino ir dirbtinės skonio medžiagos).

Šio vaisto viename buteliuke yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### Ojemda išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ojemda 25 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai yra balti arba beveik balti milteliai skaidraus stiklo buteliuke, supakuotame kartu su įspaudžiamu į buteliuką adapteriu ir 20 ml geriamuoju dozavimo švirkštu.

Paruošus, kiekviename braškių skonio Ojemda miltelių geriamajai suspensijai ml yra 25 mg tovorafenibo. Paruošus, viename geriamosios suspensijos buteliuke 12 ml yra 300 mg tovorafenibo, koncentracija 25 mg/ml.

### Registruotojas

Ipsen Pharma  
70 rue Balard  
75015 Paris  
Prancūzija

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

#### **Magyarország**

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

Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

---

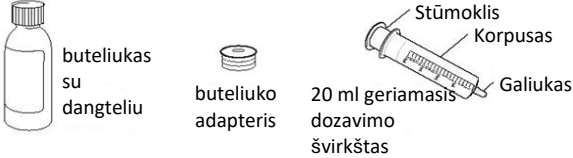
**VARTOJIMO INSTRUKCIJOS**

**Prieš skaitydami šią naudojimo instrukciją pirmiau perskaitykite pakuotės lapelį.**

Šioje vartojimo instrukcijoje yra svarbios informacijos apie tai, kaip paruošti, atmatuoti ir sugirdyti Ojemda 25 mg/ml miltelių geriamajai suspensijai dozę.

- Prieš ruošiant, matuojant ir duodant Ojemda dozę pirmą kartą ir kiekvieną kartą nusipirkus vaisto, atidžiai perskaitykite šią vartojimo instrukciją, nes joje gali būti naujos informacijos. Ši informacija nepakeičia pokalbio su gydytoju apie Jūsų vaiko medicininį gydymą ar būklę.

- Gydytojas ar vaistininkas turi Jums parodyti, kaip teisingai paruošti, atmatuoti ir sugirdyti Ojemda dozę. Jei kyla klausimų, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.
- Ojemda vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas.
- Ojemda Jums duos dėžutėje, kurioje yra buteliukas su milteliais, 20 ml geriamasis dozavimo švirkštas ir buteliuko adapteris. Jei neturite bent vienos iš šių priemonių, susisiekite su gydytoju ar vaistininku.
- Buteliukas padarytas iš stiklo. Nenaudokite, jei buteliukas sudužęs ar pažeistas. Ojemda nevirtokite, jei po dangteliu esanti plomba pažeista ar jos nėra. Norėdami gauti naują buteliuką susisiekite su gydytoju ar vaistininku.
- Ojemda nevirtokite ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus. Jei tinkamumo laikas pasibaigęs, susisiekite su vaistininku.
- Ojemda ruošti naudokite tik kambario temperatūros vandenį.
- Kiekvieną dozę reikia **suvirtoti per 15 minučių** nuo vaisto paruošimo.
- Kiekvienas Ojemda buteliukas, buteliuko adapteris ir švirkštas yra **skirtas tik vienkartiniam naudojimui**.
- Buteliuką, buteliuko adapterį ir švirkštą laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

Pasiruoškite toliau išvardytas priemones:	
<p><b>Dėžutėje yra:</b></p> 	<p><b>Dėžutėje nėra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 tuščio švaraus puodelio</li> <li>• kambario temperatūros (15 °C – 30 °C) vandens</li> <li>• ENFit švirkšto ir ENFit adapterio (jei Ojemda milteliai geriamajai suspensijai vartojami arba duodami per maitinimo vamzdelį)</li> </ul>

**Visuomet naudokite pridėtą geriamąjį dozavimo švirkštą**, kad užtikrintumėte, jog teisingai atmatuojate Jums paskirtą dozę. 20 ml geriamasis dozavimo švirkštas yra sugraduotas, kad padėtų Jums teisingai atmatuoti paskirtą Ojemda dozę. Geriamojo dozavimo švirkšto korpusas yra sugraduotas mililitrais (ml).

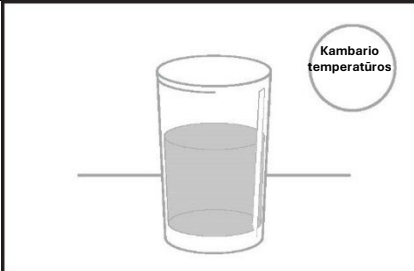
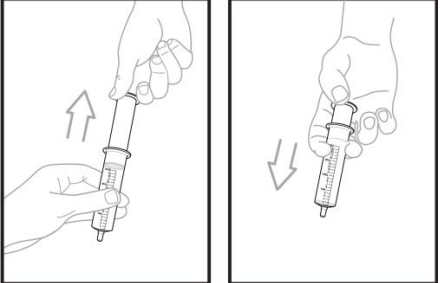
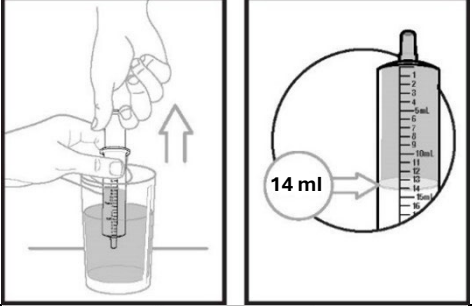
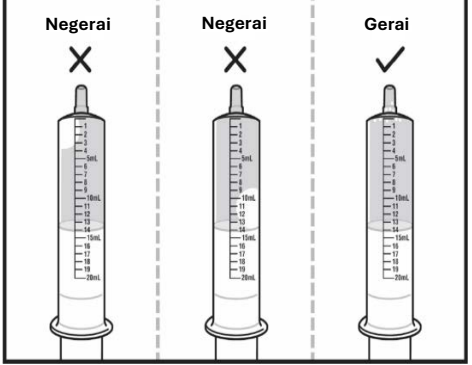

**Pastaba:** paskirtai Ojemda dozei gali reikėti paruošti 2 miltelių buteliukus. Jei reikia 2 buteliukų:

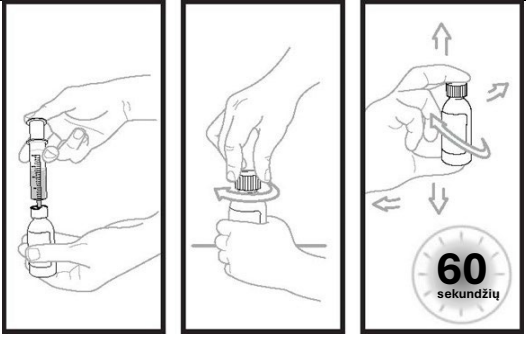
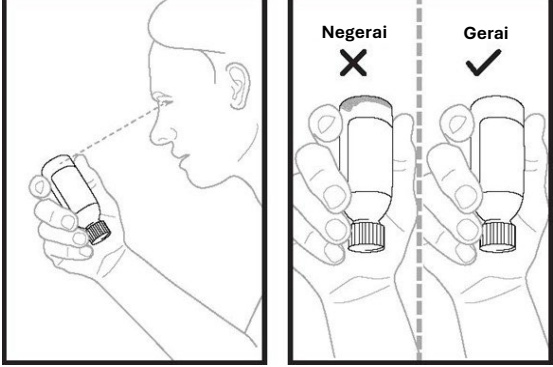
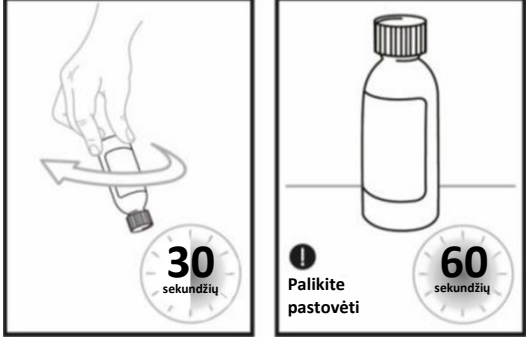
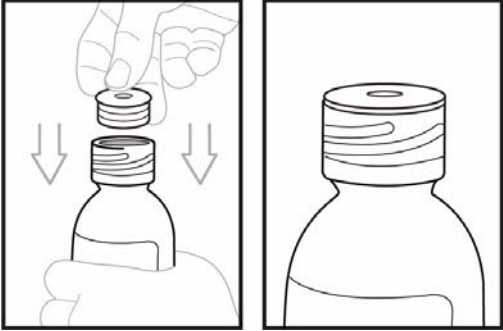
- į kiekvieną buteliuką visuomet pripilkite lygiai 14 ml kambario temperatūros vandens **ir**
- paruoškite ir sugirdykite Ojemda dozę iš pirmojo buteliuko, o tada pakartokite tuos pačius žingsnius ir paruoškite bei sugirdykite Ojemda dozę iš antrojo buteliuko.
- Ojemda galima sugirdyti naudojant 20 ml geriamąjį dozavimo švirkštą arba per maitinimo vamzdelį, kurio **mažiausias** dydis yra 12 prancūziškosios skalės dydis, naudojant ENFit švirkštą.
  - Jei girdote Ojemda **per burną**, vadovaukitės A dalies **1–19 žingsniais**.
  - Jei Ojemda duodate **per maitinimo vamzdelį**, vadovaukitės B dalies **20–25 žingsniais**.


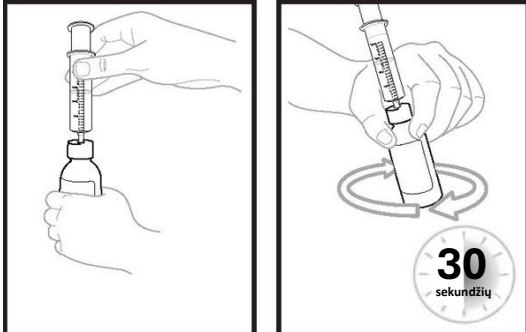
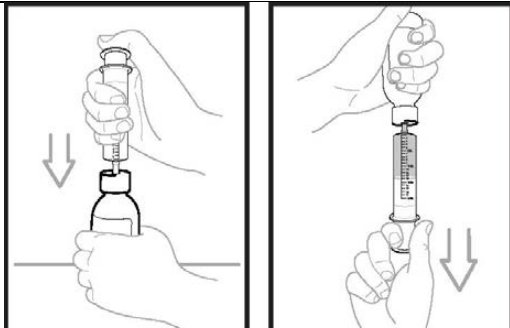
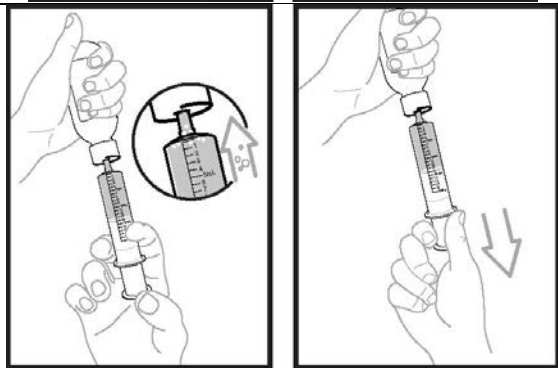
#### **A DALIS: VARTOJIMAS NAUDOJANT GERIAMĄJĮ ŠVIRKŠTĄ**

**1 žingsnis.** Prieš ruošdami, matuodami ir girtydami Ojemda, nusiaplaukite ir nusišluostykite rankas.

**2 žingsnis.** Pasidėkite priemones ant švaraus ir plokščio darbinio paviršiaus.

<p><b>3 žingsnis.</b> Prisipilkite pusę puodelio kambario temperatūros (apytiksliai 15 °C – 30 °C) vandens. <b>Nenaudokite šalto vandens.</b></p>	
<p><b>4 žingsnis.</b> Iš geriamojo dozavimo švirkšto pašalinkite orą. Traukite geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį iki pat galo ir tada sustumkite atgal, kiek leidžia. Tai padės pašalinti visą viduje esantį orą.</p>	
<p><b>5 žingsnis.</b> Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką įmerkite į vandenį. Traukdami stūmoklį į geriamąjį dozavimo švirkštą pritraukite vandens iki 14 ml žymos.</p>	
<p><b>6 žingsnis.</b> Ištraukite geriamąjį dozavimo švirkštą iš puodelio. Apverskite geriamąjį dozavimo švirkštą galiuku aukštyn ir patikrinkite, ar nėra oro burbuliukų. Jei geriamajame dozavimo švirkšte yra didelių oro burbulų, išpilkite vandenį atgal į puodelį ir vėl traukdami stūmoklį pritraukite vandens iki <b>14 ml</b> žymos.</p> <p><b>Kartokite 6 žingsnį,</b> kol nebebus didelių oro burbulų. Maži burbuliukai gali būti. Dozavimo švirkštą padėkite į šalį.</p>	
<p><b>7 žingsnis.</b> Buteliuką su milteliais atidarykite tvirtai spausdami dangtelį žemyn ir sukdami į kairę (prieš laikrodžio rodyklę).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dangtelio <b>neišmeskite.</b></li> <li>• Nuimkite plombą.</li> </ul> <p>Buteliuko su milteliais <b>nenaudokite,</b> jei po dangteliu esanti plomba pažeista ar jos nėra. Jei plomba pažeista, susisieki su gydytoju ar vaistininku.</p>	

<p><b>8 žingsnis.</b> Įkiškite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką į atidarytą buteliuką. Spausdami stūmoklį žemyn supilkite į buteliuką 14 ml vandens.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ištraukite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką iš buteliuko ir pasidėkite šalia.</li> <li>• Iškart užsukite buteliuko dangtelį spausdami jį žemyn ir sukdami į dešinę (pagal laikrodžio rodyklę).</li> <li>• Buteliuką visomis kryptimis plakite 60 sekundžių.</li> </ul>	
<p><b>9 žingsnis.</b> Apverskite buteliuką dugnu aukštyn, kad pažiūrėtumėte, ar nėra prilipusių miltelių buteliuko viduje.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei buteliuke vis dar matote miltelių, pakratykite buteliuką dar 15 sekundžių, kol buteliuko viduje nebesimatys miltelių.</li> <li>• <b>Buteliuko nekratykite viso ilgiau kaip 2 minutes.</b></li> <li>• Patikrinkite, ar buteliuke nebesimato miltelių.</li> <li>• Jei buteliuke vis dar matote miltelių, susisiekite su gydytoju ar vaistininku ir paprašykite naujo buteliuko.</li> </ul>	
<p><b>10 žingsnis.</b> Vėl apverskite buteliuką aukštyn dugnu ir pasukiokite 30 sekundžių.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Padėkite buteliuką ant plokščio švaraus darbinio paviršiaus.</li> <li>• Nuimkite dangtelį ir pažiūrėkite, ar buteliuko kaklelyje nėra prilipę neištirpusių miltelių.</li> <li>• Jei buteliuko kaklelyje matote neištirpusių miltelių, uždėkite dangtelį, apverskite buteliuką dugnu aukštyn ir pasukiokite buteliuką dar 15 sekundžių.</li> <li>• Palikite buteliuką pastovėti 60 sekundžių, kad nusėstų didžioji dalis putų.</li> </ul> <p><b>Pastaba:</b> putos buteliuke sumažins Ojemda kiekį geriamojoje suspensijoje.</p>	
<p><b>11 žingsnis.</b> Atidarykite buteliuką tvirtai spausdami dangtelį žemyn ir sukdami į kairę (prieš laikrodžio rodyklę). Dangtelio neišmeskite.</p> <p>Spausdami sandariai įstatykite buteliuko adapterį į buteliuko kaklelį. Buteliuko adapterio viršutinis kraštas turi susilyginti su buteliuko viršumi.</p> <p>Įstačius buteliuko adapterį į buteliuką jo <b>nebeišimkite.</b></p>	

<p><b>12 žingsnis.</b> Pažiūrėkite kokią dozę mililitrais (ml) paskyrė Jūsų gydytojas. Vėl pasiimkite geriamąjį dozavimo švirkštą. Kiekviena padala ant dozavimo švirkšto yra lygi 1 ml. Į švirkštą pritraukite oro traukdami stūmoklį iki Jums paskirtos dozės. Pavyzdžiui, jeigu paskirta dozė yra 12 ml, Jūs turite geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklį traukti iki 12 ml žymos.</p>	
<p><b>13 žingsnis.</b> Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką įstatykite į buteliuko adapterį.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geriamojo dozavimo švirkšto galiukas turėtų tvirtai įsistatyti į buteliuko adapteryje esančią skylutę.</li> <li>• Tegul geriamasis dozavimo švirkštas lieka prijungtas prie buteliuko. Su prijungtu geriamuoju dozavimo švirkštu ir laikydami buteliuką už tos vietos, kur geriamojo dozavimo švirkšto galiukas įeina į buteliuko adapterį, pasukite geriamąją suspensiją 30 sekundžių.</li> </ul>	
<p><b>14 žingsnis.</b> Iš geriamojo dozavimo švirkšto į buteliuką suleiskite orą. Laikydami geriamąjį dozavimo švirkštą apverskite buteliuką dugnu aukštyn. Norėdami atmatuoti paskirtą dozę, laikykite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką nukreiptą aukštyn ir traukite stūmoklį žemyn, kol stūmoklio viršutinė dalis susilygins su paskirta doze mililitrais.</p>	
<p><b>15 žingsnis.</b> Kol švirkštas dar prijungtas prie buteliuko, pašalinkite oro burbuliukus, jei jų yra, švelniai stumdami Ojemda atgal į buteliuką ir vėl traukdami stūmoklį žemyn ir pritraukdami Jums paskirtą dozę. Kartokite <b>15 žingsnį</b> tol, kol geriamajame dozavimo švirkšte liks keli burbuliukai arba jų nebus visai, arba jeigu pritraukėte neteisingą dozę.</p> <p><b>Pastaba:</b> Iš kiekvieno buteliuko naudokite tik 12 ml Ojemda.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jei paskirta dozė yra didesnė kaip 12 ml (300 mg), kuo lygiau padalinkite dozę, paimamą iš kiekvieno paruošto buteliuko.</li> <li>• Pavyzdžiui, jei dozė yra 13 ml, iš pirmo paruošto buteliuko ištraukite 6 ml ir 7 ml iš antro paruošto buteliuko.</li> </ul>	

**16 žingsnis.** Palikite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką įstatytą į buteliuko adapterį ir atsargiai pastatykite buteliuką. Padėkite buteliuką ant lygaus darbinio paviršiaus. Lėtai traukdami tiesiai į viršų atsargiai ištraukite geriamojo dozavimo švirkšto galiuką iš buteliuko adapterio. Geriamojo dozavimo švirkšto **nelaikykite** už stūmoklio, nes jis gali išsitraukti.



**17 žingsnis.** Dar kartą patikrinkite, ar geriamojo dozavimo švirkšto stūmoklio viršutinė dalis yra ties Jums paskirtos dozės žyma. Jei dozė švirkšte ml yra ne tokia, kokia paskirta, pakartokite **15–17 žingsnius**.

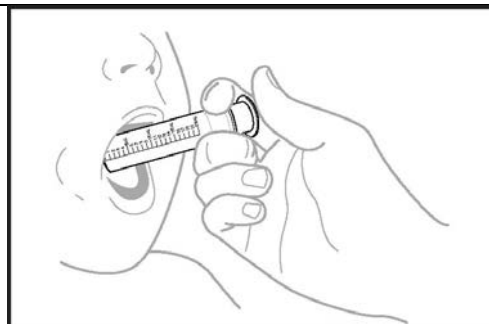
Jei girdote Ojemda dozę **per burną, pereikite prie 18 žingsnio**.

Jei Ojemda duodate per maitinimo vamzdelį, žiūrėkite **B dalį**.

Ojemda **reikia sugirdyti per 15 minučių** nuo paruošimo.

**18 žingsnis.** Vartodamas Ojemda dozę Jūsų vaikas turi sėdėti tiesiai. Geriamojo dozavimo švirkšto galiuką įdėkite vaikui į burną prie žando.

- Spausdami stūmoklį lėtai leiskite vaistą į burną.
- Stūmoklio smarkiai **nepauskite**. Tai gali sukelti springimą.
- Duodant Ojemda leiskite vaikui ryti. Nurijęs Ojemda vaikas gali iškart užsigerti kitu skysčiu.
- Įsitikinkite, kad sugirdėte visą Ojemda dozę.
- Jei Jums paskirtai dozei reikia paruošti 2 Ojemda buteliukus, antram buteliukui pakartokite **A dalies 1–18 žingsnius**.
- Jei nesuvartojama per 15 minučių, paruoštą Ojemda geriamąją suspensiją reikia išmesti.



**19 žingsnis.** Nurodymai „**Kaip išmesti panaudotus, pasibaigusio tinkamumo laiko ar nepanaudotus Ojemda buteliukus ir geriamuosius dozavimo švirkštus**“ žr. C dalyje

**B DALIS: VARTOJIMAS PER MAITINIMO VAMZDELĮ**

Prieš duodami Ojemda **geriamosios suspensijos** dozę per maitinimo vamzdelį, perskaitykite toliau pateikiamą informaciją ir prieš pereinant prie **20 ŽINGSNIO**, pasitarkite su vaiko gydytoju:

- Ojemda galima duoti per maitinimo vamzdelį, kaip nurodė gydytojas.
- Reikia naudoti tik maitinimo vamzdelį, kurio **mažiausias dydis yra 12 pagal prancūzišką skalę**.
- Buteliuke ruošiant kiekvieną Ojemda dozę, visuomet naudokite 20 ml geriamąjį dozavimo švirkštą (įdėtą į dėžutę).
- Kiekvienai Ojemda dozei atmatuoti ir duoti per maitinimo vamzdelį visuomet naudokite 20 ml ENFit švirkštą ir ENFit adapterį (jų nėra dėžutėje).

**20 žingsnis.** Prieš duodant Ojemda dozę, maitinimo vamzdelį praplaukite vadovaudamiesi gamintojo nurodymais.

**21 žingsnis.**

Norėdami paruošti Ojemda naudojant 20 ml geriamąjį dozavimo švirkštą, vadovaukitės **A dalies 1–11 žingsniais**.

Norėdami iš buteliuko ištraukti Jūsų vaikui reikalingą Ojemda dozę naudodami ENFit švirkštą ir ENFit adapterį, vadovaukitės **A dalies 12–17 žingsniais**.

**22 žingsnis.** Prijunkite 20 ml ENFit švirkštą su Ojemda prie maitinimo vamzdelio.

**23 žingsnis.** Tolygiai spausdami stūmoklį per maitinimo vamzdelį sugirdykite visą Ojemda dozę.

**24 žingsnis.** Po kiekvienos Ojemda dozės maitinimo vamzdelį praplaukite pagal gamintojo instrukcijas. Jei reikia 2 buteliukų, **pakartokite 21 žingsnį** ir iškart sugirdykite likusią dozę.

**25 žingsnis.** Nurodymai „**Kaip išmesti panaudotus, pasibaigusio tinkamumo laiko ar nepanaudotus Ojemda buteliukus ir geriamuosius dozavimo švirkštus**“ žr. C dalyje

**C DALIS: Kaip išmesti panaudotus, pasibaigusio tinkamumo laiko ar nepanaudotus Ojemda buteliukus ir geriamuosius dozavimo švirkštus**

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **IV PRIEDAS**

### **EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS**

## **Europos vaistų agentūros išvados dėl**

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.