

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ojemda 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg tovorafenib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita orango u ovali (tul ta' 16 mm u wisa' ta' 9 mm) imnaqqxa b'"100" fuq naħa waħda u "D101" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ojemda huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar bi glijoma ta' grad baxx (LGG, low-grade glioma) pedjatrika li għorri fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600, li kellhom progressjoni tal-marda wara terapija sistemika minn qabel waħda jew aktar (għal għażla tal-pazjenti bbażata fuq il-bijomarkaturi, ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'tovorafenib għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Għażla tal-pazjenti

Qabel ma jieħdu tovorafenib, il-pazjenti jrid ikollhom konferma ta' fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600 evalwati permezz ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD, *in vitro* diagnostic) bil-marka CE bl-iskop intenzjonat korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, il-konferma ta' fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600 għandha tiġi evalwata permezz ta' test validat alternattiv.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' tovorafenib abbażi tal-erja tas-superficcje tal-ġisem (BSA, body surface area) hija ta' 380 mg/m² darba fil-ġimgħa. Id-doża massima rakkomandata hija ta' 600 mg darba fil-ġimgħa (ara Tabella 1).

Ojemda jista' jingħata bħala pillola li terhi l-mediċina b'mod immedjat (ara Tabella 1) jew bħala suspensjoni orali (ara l-SmPC ta' tovorafenib 25 mg/ml trab għal suspensjoni orali).

Ma gietx determinata doża rakkomandata għall-pazjenti b'BSA ta' inqas minn 0.3 m².

Tabella 1: Doża rakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem

Erja tas-superfiċje tal-ġisem	Doża rakkomandata (darba fil-ġimgħa)
0.30-0.89 m ²	Ara l-SmPC ta' tovorafenib trab għal suspensjoni orali
0.90-1.12 m ²	400 mg
1.13-1.39 m ²	500 mg
≥ 1.40 m ²	600 mg

Tul tat-trattament

It-trattament b'tovorafenib għandu jtkompla darba fil-ġimgħa sal-progressjoni tal-marda, telf tal-benefiċċju kliniku, jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doži maqbuża jew meħuda tard

Jekk doża tinqabeż bi 3 ijiem jew inqas, id-doża maqbuża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun, u d-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-jum skedat regolari tagħha.

Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 3 ijiem, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed, u d-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-jum skedat regolari tagħha.

Għandhom jgħaddu mill-inqas 4 ijiem bejn id-doži.

Rimettar

Jekk isehh rimettar immedjatament wara li tittiehed doża, id-doża għandha terġa' tittiehed.

Modifiki fid-doża

L-immaniġġar tar-reazzjonijiet avversi jista' jehtieg tnaqqis tad-doża, interruzzjoni tat-trattament jew twaqqif tat-trattament.

It-tnaqqis tad-doża rakkomandat minhabba reazzjonijiet avversi għall-pilloli ta' tovorafenib huwa pprovdut fit-Tabella 2.

Tabella 2: Tnaqqis tad-doża rakkomandat minhabba reazzjonijiet avversi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem	L-ewwel tnaqqis tad-doża	It-tieni tnaqqis tad-doża
0.30-1.12 m ²	Agħti s-suspensjoni orali darba fil-ġimgħa (ara l-SmPC ta' tovorafenib trab għal suspensjoni orali)	Agħti s-suspensjoni orali darba fil-ġimgħa (ara l-SmPC ta' tovorafenib trab għal suspensjoni orali)
1.13-1.39 m ²	400 mg darba fil-ġimgħa	Agħti s-suspensjoni orali darba fil-ġimgħa (ara l-SmPC ta' tovorafenib trab għal suspensjoni orali)
≥ 1.40 m ²	500 mg darba fil-ġimgħa	400 mg darba fil-ġimgħa

Il-modifiki fid-doża rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi għal tovorafenib jinsabu fit-Tabella 3.

Tabella 3: Modifiki fid-doża rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi

Severità tal-ADR ^a	Modifika fid-doża ^b
<i>Emorraġija u emorraġija fit-tumur</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 intollerabbli • Grad 3 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erġa' ibda b' doża mnaqqsa. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b' mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe Grad 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erġa' ibda b' doża mnaqqsa. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b' mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 rikorrenti 	Twaqqif b' mod permanenti.
<i>Tossiċità tal-ġilda, inkluż fotosensittività</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 intollerabbli • Grad 3 jew 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erġa' ibda b' doża mnaqqsa. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b' mod permanenti.
<i>Avvenimenti relatati mal-fwied</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • AST jew ALT ta' Grad 3 • Bilirubina ta' Grad 3 	Waqqaf l-għoti. Jekk titjeb għal Grad ≤ 2 jew għal-linja bażi erġa' ibda kif ġej: <ul style="list-style-type: none"> - Jekk l-anormalità tal-laboratorju tgħaddi fi żmien 8 ijiem, erġa' ibda bl-istess doża. - Jekk l-anormalità tal-laboratorju ma tgħaddix fi żmien 8 ijiem, erġa' ibda b' dożaġġ imnaqqas.
<ul style="list-style-type: none"> • L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe Grad 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erġa' ibda b' dożaġġ imnaqqas. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b' mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 rikorrenti 	Twaqqif b' mod permanenti.
<i>Reazzjonijiet avversi oħra</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 intollerabbli • Grad 3 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk jitjebu għal Grad 0-1, erġa' ibda b' doża mnaqqsa. - Jekk ma jitjibux, ikkunsidra t-twaqqif b' mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk jitjebu għal Grad 0-1, erġa' ibda b' doża mnaqqsa. - Jekk ma jitjibux, ikkunsidra t-twaqqif.

^a Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 5.0.

^b Ara t-Tabella 2 għat-tnaqqis tad-doża rakkomandat.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b' testijiet tal-funzjoni tal-fwied f'it anormali (iddefiniti bhala bilirubina \leq limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] u aspartate aminotransferase [AST] $>$ ULN jew bilirubina $>$ 1x sa 1.5x ULN u kwalunkwe AST). Tovorafenib ma

giex studjat f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament anormali (iddefiniti bhala bilirubina > 1.5x sa 3x ULN u kwalunkwe AST) jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied severament anormali (iddefiniti bhala bilirubina > 3x ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament jew severament anormali għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta jiġu ttrattati b'tovorafenib.

Indeboliment tal-kliwi

Mhux rakkomandat agġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat (eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m² ikkalkulata permezz tal-ekwazzjoni Schwartz jew tal-ekwazzjoni MDRD) tal-kliwi. Tovorafenib ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza klinika pedjatrika b'tovorafenib hija limitata, b'mod partikolari fil-firxa ta' età speċifika minn 6 xhur sa sentejn. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tovorafenib fit-tfal taħt l-età ta' 6 xhur ma g'ewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ojemda huwa għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u ma jridux jintmagħdu, jinqasmu jew jitfarrku.

Ojemda jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2) u għandu jittiehed f'hin skedat regolament darba fil-gimgha.

Ojemda għandu jingħata lill-pazjenti pedjatriċi taħt is-superviżjoni ta' adult.

Il-pilloli miksiya b'rita u t-trab għal suspensjoni orali jistgħu jintużaw minflok xulxin (ara l-SmPC ta' tovorafenib trab għal suspensjoni orali). Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew li għandhom BSA ta' inqas minn 0.9 m² għandha tiġi pprovduta s-suspensjoni orali (ara l-SmPC ta' tovorafenib trab għal suspensjoni orali).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Emorraġija fit-tumur

Avvenimenti ta' emorraġija fit-tumur (li tinkludi t-termini emorraġija minhabba tumur u emorraġija minhabba tumur fil-kranju) g'ew irrappurtati b'mod komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti u l-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' emorraġija fit-tumur waqt it-trattament b'tovorafenib. Ir-riskju ta' emorraġija minhabba tumur jista' jiżdied bl-użu fl-istess waqt ta' antikoagulanti u terapija kontra l-plejtlits. Il-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' emorraġija u l-evalwazzjoni kif indikat klinikament għandhom isiru bhala rutina. L-okkorrenza ta' avvenimenti ta' emorraġija għandha tiġi mmanigġata b'interruzzjoni tad-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti oħra ta' emorraġija

Avvenimenti ta' emorraġija g'ew irrappurtati b'mod komuni hafna f'pazjenti li kienu qed jiehdu tovorafenib. Jekk isseħħ emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti u l-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' emorraġija waqt it-trattament b'tovorafenib. Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu fl-istess waqt ta' antikoagulanti u terapija kontra l-plejtlits. Il-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' emorraġija u l-evalwazzjoni kif indikat klinikament għandhom isiru bhala rutina. L-okkorrenza ta' avvenimenti ta'

emorraġġja għandha tiġi mmaniġġgata b'interruzzjoni tad-doża, tnaqqis tad-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Effett fuq it-tkabbir

Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir ġie rrapportat b'mod komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti u l-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' effett fuq it-tkabbir waqt it-trattament b'tovorafenib. Il-monitoraġġ għat-tkabbir u l-iżvilupp għandu jsir qabel il-bidu, bhala rutina waqt u wara li jitwaqqaf it-trattament b'tovorafenib.

Avvenimenti relatati mal-fwied

Avvenimenti relatati mal-fwied, b'mod speċifiku zieda fl-alanine aminotransferase (ALT), fl-aspartate aminotransferase (AST), u fil-bilirubina, ġew irrappurtati b'mod komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Il-monitoraġġ ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-livelli tal-AST, tal-ALT u tal-bilirubina għandu jsir qabel il-bidu, xahar wara l-bidu u bhala rutina waqt it-trattament b'tovorafenib. It-trattament għandu jitwaqqaf u jerga' jinbeda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa wara li jsehħ titjib jew għandu jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità għall-ġilda inkluż fotosensittività

Raxx, inkluż avvenimenti ta' fotosensittività, ġie rrapportat b'mod komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet tal-ġilda godda jew li jmorru għall-agħar. Għandhom jiġu kkunsidrati konsultazzjoni dermatoloġika u bidu ta' kura ta' appoġġ kif indikat klinikament. Il-pazjenti u l-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' raxx u fotosensittività waqt it-trattament b'tovorafenib. Huwa rakkomandat l-użu ta' miżuri ta' prekawzjoni kontra l-esponiment għall-ultravjola bhall-użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (SPF \geq 50), nuċċali tax-xemx, u/jew ilbies protettiv waqt it-trattament b'tovorafenib. It-trattament għandu jitwaqqaf, jerga' jinbeda b'doża mnaqqsa, jew jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/ Kontraċezzjoni fin-nisa u l-irġiel

Qabel ma jinbeda t-trattament f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal, għandu jiġi pprovdut parir xieraq dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni. In-nisa li jistgħu jgħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva bhall-metodu ta' barriera matul it-terapija u għal 28 jum wara l-aħħar doża ta' tovorafenib (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.6). Il-pazjenti rġiel li għandhom shab nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw kondoms u kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'tovorafenib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Tumuri assoċjati ma' newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1, neurofibromatosis type 1)

Abbażi ta' *data* mhux klinika f'mudelli ta' NF1 mingħajr alterazzjonijiet fi BRAF, tovorafenib jista' jippromwovi tkabbir tat-tumur f'pazjenti b'tumuri assoċjati ma' NF1 (ara sezzjoni 5.3). Għandha tiġi kkonfermata evidenza ta' alterazzjoni fi BRAF qabel il-bidu tat-trattament b'tovorafenib.

Kontenut ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq tovorafenib

Tovorafenib huwa substrat għall-enzima metabolizzanti CYP2C8.

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C8

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C8 huma mbassra li jżidu l-esponiment għal tovorafenib abbażi ta' fehim mekkanistiku tal-eliminazzjoni tiegħu, li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi b'tovorafenib (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP2C8 (eż. gemfibrozil) għandu jiġi evitat.

Indutturi qawwija jew moderati ta' CYP2C8

Indutturi qawwija jew moderati ta' CYP2C8 huma mbassra li jnaqqsu l-esponiment għal tovorafenib abbażi ta' fehim mekkanistiku tal-eliminazzjoni tiegħu, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' tovorafenib (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' induttur qawwi jew moderat ta' CYP2C8 (eż. carbamazepine) għandu jiġi evitat.

Effetti ta' tovorafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Substrati ta' CYP3A

Tovorafenib huwa induttur ta' CYP3A. L-għoti flimkien ta' tovorafenib huwa mistenni li jnaqqas l-esponiment ta' ċerti substrati ta' CYP3A, li jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn is-substrati (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' ċerti substrati ta' CYP3A (eż. tacrolimus) fejn bidliet minimi fil-koncentrazzjoni jistgħu jwasslu għal nuqqasijiet terapewtiċi serji għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma' jistax jiġi evitat, immonitorja l-pazjenti għal telf tal-effikaċja hlief jekk ma jkunx rakkomandat mod ieħor fl-SmPC ta' substrati ta' CYP3A.

L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' kontraċettivi ormonali (substrati ta' CYP3A) jista' jagħmel il-kontraċettivi ormonali ineffettivi (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.2). L-għoti ta' kontraċettivi ormonali flimkien ma' tovorafenib għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma' jistax jiġi evitat, irid jintuża metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali effettiv addizzjonali waqt l-għoti flimkien u għal 28 jum wara li jitwaqqaf tovorafenib.

Substrati ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 u CYP2C9

Data in vitro indikat li tovorafenib jista' jkollu l-potenzjal li jinduċi CYP1A2 u CYP2B6 u li jinibixxi CYP2C8, CYP2C9. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. Meta tovorafenib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali metabolizzati minn dawn l-enzimi, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq.

Substrati ta' trasportaturi

Data in vitro indikat li tovorafenib jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u MATE1, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. Meta tovorafenib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u l-irġiel

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jagħmlu test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'tovorafenib.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-terapija u għal 28 jum wara li jitwaqqaf tovorafenib. Tovorafenib jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali, u għandha tintuża kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva bħal metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti rġiel li għandhom shab nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw kondoms u metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'tovorafenib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tovorafenib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Tovorafenib m'għandux jingħata lil nisa tqal sakemm

il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jegħlibx ir-riskju possibbli għall-fetu. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għall-fetu. Jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu tovorafenib, il-pazjenta għandha tiġi informata bil-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tovorafenib jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-tarbija mreddgħa ma jistax jiġi eskluż, għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'tovorafenib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' tovorafenib fuq il-fertilità fil-bnedmin. Abbażi ta' sejbiet f'annimali, tovorafenib jista' jkollu impatt fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal u dan jista' ma jkunx reversibbli (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tovorafenib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' tovorafenib għandhom jitqiesu meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq attivitajiet li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet motorji jew konjittivi. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa bil-potenzjal li tovorafenib jikkawża gheja, li tista' taffettwa dawn l-attivitajiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' tovorafenib huwa bbażat fuq *data* miġbura f'daqqa minn 137 pazjent b'età ta' 6 xhur jew aktar b'LGG pedjatrika li rkadiet jew rezistenti li ġgorr alterazzjoni fi BRAF fi studju kliniku wieħed (FIREFLY-1, Fergħa 1 u 2). It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 22.5 xahar (firxa ta' 0.7 sa 32.1 xahar). Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti b'età medjana ta' 9 snin (firxa minn sena sa 24 sena); 3 (2%) pazjenti kellhom età minn 6 xhur sa < sentejn, 93 (68%) pazjent kellhom età minn sentejn sa < 12-il sena, u 41 (30%) pazjent kellhom > 12-il sena.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina l-aktar komuni skont it-terminu ppreferut individwali tal-MedDRA kienu bidliet fil-kulur tax-xagħar (77.4%), zieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm (62.0%), għeja (60.6%), anemija (60.6%), rimettar (56.2%), ipofosfatemija (52.6%), uġiġh ta' ras (52.6%), raxx makulopapulari (50.4%), deni (46.7%), ittardjar fit-tkabbir (43.1%), ġilda xotta (40.9%), zieda fl-aspartate aminotransferase (38.0%), zieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm (38.0%), dardir (37.2%), stitikezza (36.5%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (35.8%), dermatite sura ta' akne (34.3%), epistassi (32.1%), tnaqqis fl-aġtit (29.9%) u paronikja (29.9%).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina serji l-aktar komuni kienu ttardjar fit-tkabbir (6.6%), rimettar (6.6%), u emorraġija minħabba t-tumur (5.1%).

Ir-reazzjoni avversa rrapportata bl-aktar mod komuni li wasslet għal tnaqqis tad-doża ta' tovorafenib f' $> 5\%$ tal-pazjenti kienet raxx makulopapulari (5.1%). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni li wasslu għall-interruzzjoni tad-doża ta' tovorafenib f' $> 5\%$ tal-pazjenti kienu deni (13.9%), raxx makulopapulari (10.2%), rimettar (10.2%), għeja (5.8%), dardir (5.1%), uġiġh ta' ras (5.1%) u zieda fl-alanine aminotransferase (5.1%).

Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif permanenti ta' tovorafenib f'aktar minn pazjent wieħed kienu ttardjar fit-tkabbir (2.9%) u emorraġija minħabba t-tumur (2.9%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib bhala monoterapija f'FIREFLY-1 (n = 137) huma elenkati fit-Tabella 4. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-gisem tal-MedDRA u l-konvenzjoni tal-frekwenza li ghejja: komuni hafna ($\geq 1/10$) u komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjeta taghhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati f'pazjenti b'LGG pedjatrika f'FIREFLY-1 (n = 137)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, paronikja, infezzjoni virali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna	Anemija ^a
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit, ipokalimja, ipoalbuminemija, iponatremija
Disturbi fis-sistema nervuza	
Komuni hafna	Ugigh ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Blefarite, ghajn xotta
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna	Emorraġija ^b , emorraġija fit-tumur ^c , fwawar
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna	Rimettar, dardir, stitikezza, ugigh addominali ^d , stomatite ^e , dijarea ^f
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	
Komuni hafna	Raxx ^g , bidliet fil-kulur tax-xaghar, gilda xotta ^h , dermatite sura ta' akne ⁱ , hakk, bidla fil-kulur tal-gilda ^j , alopecja, reazzjoni ta' fotosensittività
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	Ittardjar fit-tkabbir ^k , ugigh fl-estremitajiet, mijalgja, artralgja
Disturbi generali	
Komuni hafna	Gheja, deni, edima ^l

Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-phosphorus fid-demm ^m , zieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, zieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, zieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fil-piż, zieda fl-alanine aminotransferase, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti, zieda fil-bilirubina fid-demm, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm.
Komuni	Esinofilja
^a	Tinkludi t-terminu tnaqqis fl-emoglobini
^b	Tinkludi t-termini epistassi, tbenġila, fsada mill-ħanek, ematoma, petekje, emorraġija gastrointestinali, rimettar ta' demm, demm fl-ippurgar, emorraġija fl-apparat gastrointestinali t'isfel, purpura, emorraġija subdurali, emorraġija vaginali
^c	Tinkludi t-termini emorraġija minħabba tumur, emorraġija minħabba tumur fil-kranju
^d	Jinkludi t-terminu wġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome
^e	Tinkludi t-termini ulċera aftuża, ulċeri fil-ħalq, kejlite, kejlite angulari, ulċeri fix-xufftejn
^f	Tinkludi t-terminu enterokolite
^g	Jinkludi t-termini raxx makulopapulari, ekżema, raxx eritematuż, raxx bil-ponot, raxx bil-ponot tal-materja, dermatite, reazzjoni allergika fil-ġilda kkawżata mill-medicina, esfoljazzjoni tal-ġilda, dermatite bl-inafzet, raxx follikulari, raxx makulari, raxx bil-ħakk, eritema multiforme, raxx bl-inafzet
^h	Tinkludi t-termini aħtriq, xoffa xotta, xeroderma
ⁱ	Tinkludi t-terminu akne
^j	Tinkludi t-termini depigmentazzjoni tal-ġilda, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, nevus melanoċitiku
^k	Jinkludi t-terminu nuqqas ta' tkabbir
^l	Tinkludi t-termini edima fil-wiċċ, nefha fil-wiċċ, edima periorbitali, nefha fl-ghajn, edima periferali, nefha periferali, edima fix-xufftejn, edima fil-vulva
^m	Jinkludi t-terminu ipofosfatemija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Emorraġija fit-tumur (ITH, intratumoural haemorrhage)

F'FIREFLY-1, emorraġija fit-tumur (li tinkludi t-termini emorraġija minħabba tumur u emorraġija minħabba tumur fil-kranju) giet osservata fi 13.9% tal-pazjenti, 3.6% tal-pazjenti rappurtaw avvenimenti ta' Grad ≥ 3 , 0.7% tal-pazjenti rappurtaw avveniment ta' Grad 5. Tovorafenib twaqqaf b'mod permanenti minħabba avvenimenti ta' ITH fi 2.9% tal-pazjenti. Iż-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 239.2 jum (medjan: 206 ijiem; firxa: 23-671 jum) u t-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali ta' ITH kien ta' 30.8 jum (medjan: 19.5-il jum; firxa: jum wiehed sa 88 jum).

Avvenimenti oħra ta' emorraġija

F'FIREFLY-1, ġew osservati avvenimenti oħra ta' emorraġija f'40.1% tal-pazjenti pedjatriċi, b'avvenimenti ta' Grad ≥ 3 jseħħu fi 2.2%. L-aktar avveniment emorraġiku frekwenti (epistassi) gie rappurtat fi 32.1% tal-pazjenti u l-maġġoranza kienu ta' Grad 1. Pazjent wiehed kellu avveniment ta' epistassi ta' Grad 3. Iż-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 124.5 jum (medjan: 77 jum; firxa: 4 ijiem-617-il jum), u t-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali ta' emorraġija kien ta' 78.1 jum (medjan: 9 ijiem; firxa: jum wiehed-428 jum).

Ittardjar fit-tkabbir

Il-pazjenti ttrattati b'tovorafenib għal perjodu sa 24 xahar urew tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġi Z għat-tul meta mqabbel ma' *data* normativa mqabbla għall-età u s-sess, għalkemm tfal b'LGG pedjatrika jistgħu jkunu mistennija li jkollhom bidla fir-rati tat-tkabbir meta mqabbla ma' tfal mingħajr kanċer. F'FIREFLY-1, ittardjar fit-tkabbir gie rappurtat f'44.5% tal-pazjenti b'età ta' 18-il sena jew inqas. Ittardjar fit-tkabbir wassal għall-interruzzjoni tad-doża f'5.1% tal-pazjenti u għat-tnaqqis tad-doża fi 2.2% tal-pazjenti. Fost daww il-pazjenti li kellhom ittardjar fit-tkabbir li ttehdulhom radjografiji tal-idejn biex tiġi evalwata l-età tal-ghadam, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' għeluq prematur tal-qarquca tal-epifisi jew avvanz fl-età tal-ghadam. Ittardjar fit-tkabbir wassal għal twaqqif b'mod permanenti fi 2.9% tal-pazjenti. Il-pazjenti segwiti wara l-interruzzjoni tat-trattament b'tovorafenib urew irkupru tal-veloċità tat-tkabbir u zieda fil-punteġġi Z.

Avvenimenti relatati mal-fwied

F'FIREFLY-1, zieda fl-ALT giet irrappurtata f'24.8% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu tovorafenib. Zieda fl-AST sehħet fi 38% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu tovorafenib. Židiet ta' Grad ≥ 3 fl-ALT u fl-AST ġew osservati f'5.8% u fi 2.9% tal-pazjenti, rispettivament. Barra minn hekk, zieda fil-bilirubina giet irrappurtata f'14.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medju sal-bidu ta' zieda fl-ALT kien ta' 215.3-il jum (firxa: 1-672 jum), ta' zieda fl-AST kien ta' 123.4 jum (firxa: 12-813-il jum), u ta' zieda fil-bilirubina kien ta' 79.6 jum (firxa: 13-645 jum). Zieda fl-ALT li wasslet għall-interruzzjoni tad-doża sehħet f'5.1% tal-pazjenti u għat-tnaqqis tad-doża f'1.5% tal-pazjenti, u zieda fl-AST li wasslet għall-interruzzjoni tad-doża sehħet fi 2.9% tal-pazjenti, u għat-tnaqqis tad-doża f'0.7% tal-pazjenti. Zieda fil-bilirubina li wasslet għall-interruzzjoni tad-doża sehħet f'0.7% tal-pazjenti, mingħajr ma kien meħtieġ tnaqqis tad-doża fl-ebda pazjent.

Žieda fil-creatine phosphokinase fid-demm

F'FIREFLY-1, 62% tal-pazjenti rrappurtaw avvenimenti ta' zieda fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm. 12.4% tal-pazjenti rrappurtaw avvenimenti ta' Grad ≥ 3 . L-avvenimenti kollha kienu mhux serji. Minn dawk li rrappurtaw zieda fis-CPK, il-maġġoranza (61.2%) irrappurtaw zieda fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat mill-bidu ta' tovorafenib. Xi pazjenti kellhom episodji multipli. Zieda fis-CPK wasslet għal interruzzjoni tad-doża fi 3.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 98.5 jum (medjan: 29 jum; firxa: 4 ijiem sa 701 jum). It-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali tal-avveniment kien ta' 238.4 jum (medjan: 122 jum; firxa: 8 ijiem-926 jum).

Anemija

F'FIREFLY-1, anemija giet irrappurtata f'61.3% tal-pazjenti. 13.1% tal-pazjenti rrappurtaw avvenimenti ta' anemija ta' Grad ≥ 3 . Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti (54.8%) irrappurtaw avveniment ta' anemija fi żmien 60 jum mill-bidu ta' tovorafenib. Pazjent wiehed kellu avveniment serju. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minħabba anemija; 2.2% tal-pazjenti rrappurtaw anemija li kienet teħtieġ interruzzjoni tad-doża jew modifika fid-doża. Iż-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 107.4 ijiem (medjan: 57 jum; firxa: 8 ijiem-737 jum). It-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali tal-anemija kien ta' 207.1 ijiem (medjan ta' 89.5 jum; firxa: jum wiehed-826 jum).

Tossiċità tal-ġilda, inkluż fotosensittività

F'FIREFLY-1, raxx sehħ fi 83.2% tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief, b'avvenimenti ta' Grad ≥ 3 rrappurtati fi 12.4% tal-pazjenti. Raxx wassal għall-interruzzjoni tad-doża f'16.1% tal-pazjenti u għat-tnaqqis tad-doża fi 8.8% tal-pazjenti, u pazjent wiehed (0.7%) waqqaf it-trattament minħabba raxx bil-ħakk. Iż-żmien medju sal-bidu ta' raxx minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 87.6 jum (medjan: 14.5-il jum; firxa: jum wiehed-617-il jum), u t-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali ta' raxx kien ta' 103 ijiem (medjan: 43 jum; firxa: jum wiehed-777 jum). Fotosensittività sehħet f'14.6% tal-pazjenti, inkluż avveniment wiehed ta' Grad 3 f'pazjent wiehed (0.7%) u wasslet għall-interruzzjoni tad-doża f'pazjent wiehed (0.7%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'tovorafenib. Jekk issehħ doża eċċessiva, tovorafenib għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'kura ta' appoġġ flimkien ma' monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Peress li tovorafenib jintrabat hafna mal-proteini fil-plażma, x'aktarx li emodjalisi ma tkunx effettiva fit-trattament ta' doża eċċessiva b'tovorafenib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanza antineoplastika, inibitur ta' protein kinase, inibitur ta' B-Raf serine-threonine kinase (RAF), Kodiċi ATC: L01EC04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tovorafenib huwa penetrant tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system), inibitur selettiv ta' RAF kinase tat-Tip II ta' molekula żgħira tal-kinases BRAF V600E mutanti, BRAF tat-tip selvaġġ u CRAF tat-tip selvaġġ, inkluż monomeri u dimeri ta' RAF u fużjoni ta' BRAF, li jrażżan l-attivazzjoni tal-mogħdija tal-protein kinase attivata minn mitogenu (MAPK, mitogen-activated protein kinase) (ara sezzjoni 5.3).

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija tal-qalb

Bid-doża rakkomandata ta' tovorafenib ta' 380 mg/m² mill-ħalq darba fil-gimġha (li ma taqbiżx is-600 mg), ma gietx osservata żieda medja fl-intervall tal-QT ta' > 20 millisekonda.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tovorafenib giet evalwata f'pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar fi studju kliniku b'aktar minn ċentru wieħed, open-label u b'fergħa waħda (FIREFLY-1 [Fergħa 1]). Il-pazjenti eliġibbli (n = 76), mill-età ta' 6 xhur sa 25 sena, kienu meħtieġa li jkollhom glijoma ta' grad baxx (LGG, low-grade glioma) pedjatrika li rkadiet jew rezistenti li gġorr alterazzjoni fi BRAF attivanti abbażi ta' ttestjar f'laboratorju lokali. Il-pazjenti kienu meħtieġa wkoll li jkollhom mill-inqas leżjoni waħda li tista' titkejjel kif iddefinit mill-kriterji ta' RANO 2010. Il-pazjenti kollha kienu rċevew mill-inqas għażla waħda ta' terapija sistemika minn qabel u kellhom evidenza dokumentata ta' progressjoni radjografika. Il-pazjenti b'tumuri li jgörru alterazzjoni(jiet) molekulari attivanti addizzjonali (eż., mutazzjonijiet IDH1/2, mutazzjonijiet FGFR) jew il-pazjenti b'dijanjsi magħrufa jew suspettata ta' neurofibromatożi tat-tip 1 (NF1, neurofibromatosis type 1) ġew esklużi.

Il-pazjenti rċevew madwar 420 mg/m² tovorafenib mill-ħalq darba fil-gimġha (firxa: 290 sa 476 mg/m², 0.76-1.25 darbiet id-doża rakkomandata) skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem b'doża massima ta' 600 mg sal-progressjoni tal-marda, telf tal-benefiċċju kliniku jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Twettqu evalwazzjonijiet tat-tumur kull 12-il gimġha.

Il-punti finali tal-effikaċja prinċipali kienu r-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) tal-pazjenti evalwata permezz ta' rieżami indipendenti abbażi tal-kriterji ta' RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma, Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newro-Onkoloġija għal Glijoma ta' Grad Għoli), il-punt finali primarju, u l-kriterji ta' RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology, Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newro-Onkoloġija Pedjatrika). Kejl tar-riżultat tal-effikaċja addizzjonali kien it-tul tar-rispons, żmien sar-rispons, ORR u sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) permezz ta' rieżami indipendenti abbażi tal-kriterji ta' RANO-LGG (2011).

L-età medjana kienet ta' 8.5 snin (firxa: sentejn sa 21 sena); 14-il pazjent kellhom inqas minn 6 snin, 42 kellhom bejn 6 u 12-il sena, 15 kellhom bejn 12 u 16-il sena u 6 pazjenti kellhom aktar minn 16-il sena u inqas minn 25 sena; 53% kienu maskili; 61% kienu Bojod u 93% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' Karnofsky/Lansky ta' 80 sa 100. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 3 korsijiet sistemici minn qabel (firxa: 1 sa 9), inkluż 22%, 26%, 21% u 30% li rċevew 1, 2, 3 u > 3 korsijiet sistemici minn qabel, rispettivament. It-terapiji sistemici minn qabel l-aktar komuni kienu korsijiet ta' kimoterapija (carboplatin u vincristine). 46 pazjent (60%) irċevew trattament minn qabel b'inibitur tal-mogħdija tal-MAP kinase. L-aktar postijiet komuni tat-tumur kienu l-mogħdija ottika (51%), strutturi profondi tal-linja tan-nofs (12%), iz-zokk enċefaliku (8%), iċ-ċerebellum (7%), u l-emisfera ċerebrali

(5%). 63 pazjent (83%) kellhom fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF u 13-il pazjent (17%) kellhom mutazzjoni V600.

It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 23.7 xahar (firxa: 0.7 sa 32.1 xahar).

Skont il-protokoll, il-pazjenti setgħu wkoll jieħdu pawża fakultattiva mill-medicina wara li jlestu 26 ċiklu ta' terapija/24 xahar ta' trattament u skont id-diskrezzjoni tal-investigatur: 43% (33/76) tal-pazjenti kienu fuq pawża mill-medicina, 14% (11/76) tal-pazjenti baqgħu jirċievu t-trattament.

Mill-pazjenti li ħadu pawża mill-medicina, 3 pazjenti (9.1%) reġgħu rċevew trattament b'tovorafenib wara evidenza klinika jew radjografika ta' progressjoni tal-marda.

Abbażi tal-kriterji ta' RANO-HGG skont rieżami indipendenti, mid-69 pazjent li setgħu jiġu evalwati, l-ORR kienet ta' 71.0% (58.8, 81.3; CI ta' 95%), bi 23.2% tal-pazjenti jkollhom rispons sħiħ, 47.8% rispons parzjali u 21.7% marda stabbli. It-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien ta' 19.7-il xahar (CI ta' 95%: 13.7, NE [ma jistax jiġi stmat]).

Ir-riżultati tal-effikaċja abbażi ta' RAPNO-LGG huma murija fit-Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja abbażi ta' rieżami indipendenti f'FIREFLY-1 (Fergha-1)

Parametru tal-effikaċja	RAPNO-LGG N = 76*
Rata ta' rispons globali	
ORR (CR+PR+MR) CI ta' 95% ^a	52.6% (40.8, 64.2)
L-Ahjar rispons globali	
Rispons sħiħ (CR, Complete response), n (%)	0 (0)
Rispons parzjali (PR, Partial response), n (%)	29 (38.2%)
Rispons żgħir (MR, Minor response), n (%)	11 (14.5%)
Marda stabbli (SD, Stable disease), n (%)	22 (28.9%)
Marda progressiva (PD, Progressive disease), n (%)	13 (17.1%)
Tul tar-rispons (DoR, Duration of response)	
Medjan (CI ta' 95%) ^b , xhur	18.0 (12.0, 22.8)
Rata ta' DoR wara ≥ 12-il xahar (CI ta' 95%) ^b	65.0% (48.2%, 77.6%)
Rata ta' DoR wara ≥ 24 xahar (CI ta' 95%) ^b	25.6% (11.4%, 42.6%)

Taqsiriet: RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma (Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newro-Onkologija Pedjatrika għal Glijoma ta' Grad Baxx); CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza).

*Mill-inqas leżjoni waħda li tista' titkejjel permezz tal-kriterji tal-immagini rilevanti fil-linja bażi abbażi ta' RAPNO-LGG

^a Abbażi tal-intervall ta' kunfidenza eżatt ta' Clopper-Pearson.

^b Abbażi ta' stima Kaplan-Meier.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudju FIREFLY-2 sa Lulju 2030 b'Ojemda f'wiehed jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' glijoma ta' grad baxx pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott medicinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott medicinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott medicinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2. Taghrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tovorafenib huma pprezentati bħala medja (CV%) sakemm mhux indikat mod ieħor. Abbaži ta' mmudellar pop-PK, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) fi stat fiss ta' tovorafenib hija ta' 6.9 $\mu\text{g/ml}$ (23%) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC) hija ta' 508 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/ml}$ (31%). Iż-żmien biex jintlaħaq l-istat fiss ta' tovorafenib huwa ta' 12-il jum (33%). L-esponiment għal tovorafenib jiżdied b'mod proporzjonali mad-doża. Ma sseħħ l-ebda akkumulazzjoni klinikament sinifikanti ta' tovorafenib.

Assorbiment

Abbaži ta' studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, il-ħin medjan (minimu, massimu) ta' tovorafenib biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (T_{max}) huwa ta' 3 sigħat (1.5, 4 sigħat), wara doża waħda b'pilloli jew suspensjoni orali.

Effett tal-ikel

Abbaži ta' studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, ma għet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fis- C_{max} u l-AUC ta' tovorafenib wara l-għoti ta' pilloli ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (madwar 859 kalorija totali, 54% xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm, iżda t- T_{max} għet ttardjat għal 6.5 sigħat.

Distribuzzjoni

Abbaži ta' mmudellar pop-PK, il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' tovorafenib huwa ta' 60 L/m² (23%). Tovorafenib huwa 97.5% marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro*. Tovorafenib jintrabat hafna mal-proteini mal-albumina ($\approx 95\%$) u jintrabat b'mod moderat ma' glikoproteina aċida alpha-1 (AAG, alpha-1 acid glycoprotein) ($\approx 42\%$).

Bijotrasformazzjoni

Tovorafenib jiġi metabolizzat primarjament permezz ta' aldehyde oxidase u CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 u CYP2C19 jimmetabolizzaw tovorafenib sa ċertu punt biss.

Studji dwar l-interazzjoni mediċinali

Studji in vitro

Enzimi CYP450: Tovorafenib jinibixxi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A, iżda ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6 u CYP2D6 potenzjalment f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Tovorafenib jinduċi CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 u CYP2C19 potenzjalment f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Sistemi ta' trasportaturi: Tovorafenib mhuwiex substrat tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein), OATP1B1 u OATP1B3. Tovorafenib ma għex evalwat bħala substrat ta' OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K u OCT2. Tovorafenib jinibixxi BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u MATE1 potenzjalment f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Abbaži ta' mmudellar pop-PK, il-half-life terminali ta' tovorafenib hija ta' madwar 56 siegħa (33%) u t-tneħħija evidenti hija ta' 0.7 L/siegħa/m² (31%). Abbaži ta' studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, wara doża orali waħda ta' tovorafenib radjutikkettat, 66.1% tad-doża radjutikkettata totali għet irkuprata fl-ippurgar (8.6% mhux mibdula) u 28.7% tad-doża għet irkuprata fl-awrina (0.2% mhux mibdula).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' mmudellar pop-PK, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tovorafenib abbażi tal-età (firxa: 1 sa 94 sena). Is-C_{max} u l-AUC fil-pazjenti pedjatriċi b'età minn 11-il xahar sa 17-il sena kienu fi hdan il-firxa ta' valuri osservati fl-adulti mogħtija l-istess doża skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' mmudellar pop-PK, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti ta' tovorafenib fil-pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi (eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m² ikkalkulata permezz tal-ekwazzjoni Schwartz jew tal-ekwazzjoni MDRD). Tovorafenib ma għex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) tal-kliewi.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' mmudellar pop-PK tad-*data* PK idderivata mill-istudji kliniċi, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti ta' tovorafenib fil-pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied ftit anormali (iddefiniti bħala bilirubina \leq limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] u Aspartate Aminotransferase (AST) > ULN jew bilirubina > 1 sa 1.5x ULN u kwalunkwe AST). Tovorafenib ma għex studjat f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament anormali (iddefiniti bħala bilirubina > 1.5x sa 3x ULN u kwalunkwe AST) jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied severament anormali (iddefiniti bħala bilirubina totali > 3 x ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

Razza

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tovorafenib abbażi tar-razza (Bajda, Sewda, Asjatika).

Ġeneru

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tovorafenib abbażi tas-sess.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

L-esponiment għal tovorafenib huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-puntegġi Z tat-tul għall-età f'pazjenti pedjatriċi. Ir-riskju ta' tnaqqis fit-tul għall-età jippersisti waqt it-trattament b'tovorafenib. Esponiment oġhla għal tovorafenib għie assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi bħal raxx fuq il-ġilda u zieda fl-enzimi tal-fwied (AST u ALT) (ara sezzjoni 4.8). Ir-relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons għar-rata ta' rispons globali abbażi ta' RAPNO-LGG ma kinitx klinikament sinifikanti fuq il-firxa tad-doża ta' 290 sa 476 mg/m² (0.76-1.25 darbiet id-doża rakkomandata).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

In vitro, tovorafenib zied il-fosforilazzjoni ta' kinase rregolata minn sinjali ekstraċellulari (ERK, extracellular signal-regulated kinase) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti f'ċelluli b'telf tal-funzjoni ta' newrofibromatozi tat-Tip 1 (NF1-LOF, neurofibromatosis Type 1-loss of function) li jissuġġerixxi attivazzjoni, aktar milli inibizzjoni, tal-mogħtija tal-MAP kinase. F'mudell ta' ġurdien ġenetikament modifikat b'NF1 ta' newrofibroma plexiforme mingħajr alterazzjoni fi BRAF, tovorafenib ma kellux attività kontra t-tumur (ara sezzjoni 4.4) u filwaqt li mhux statistikament sinifikanti, għiet innotata zieda fil-volum tat-tumur fi 2/12-il ġurdien (madwar 17%).

F'ċelluli HEK293 transfettati b'hERG, il-kanal hERG għie inibit u dan jindika potenzjal għal titwil tal-QT. Nofs il-konċentrazzjoni inibitorja massima kienet ta' 8.9 μ M li hija 32 darba oġhla mill-konċentrazzjoni klinika mhux marbuta fil-plażma fl-adulti.

Reazzjonijiet avversi li ma ġewx osservati fi studji kliniċi, iżda li deheru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu kif ġej:

Tovorafenib ma kienx karċinogeniku fi studju ta' 26 ġimgħa (jew 6 xhur) fi ġrieden transġeniċi f'esponimenti madwar 0.6 darbiet l-esponiment fil-bniedem (AUC) bid-doża rakkomandata għall-bniedem. Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo*, tovorafenib mhuwiex ikkunsidrat li għandu effett tossiku fuq il-ġeni f'esponimenti klinikament rilevanti.

Fi studju preliminari dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien, ġie osservat telf totali tal-btien minhabba riassorbiment bikri fin-nisa kollha b'livelli ta' esponiment aktar baxxi mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Dan wassal biex l-ebda fetu ma kien disponibbli għal aktar eżaminazzjoni, u jispjega n-nuqqas ta' aktar studji dwar l-iżvilupp (studji pivotali dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu u studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid).

Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijun f'firien nisa, tovorafenib naqqas in-numru ta' tqaliet, corpora lutea u embrijuni ħajjin, kif ukoll żied it-telf wara l-impjant b'doži baxxi ta' madwar 0.8 darbiet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata abbażi tal-AUC.

Fi studji dwar it-tossikoloġija ta' doži ripetuti f'firien li damu sa 3 xhur, sejbiet relatati ma' tovorafenib f'firien nisa kienu jinkludu żieda riversibbli fil-ħxuna tal-mukuża vaġinali, żieda fid-daqs u/jew fin-numru ta' corpora haemorrhagicum u emorragija, u ġew osservati follikoli ċistiċi mhux riversibbli, tnaqqis fil-corpora lutea u iperplażja taċ-ċelluli interstizjali fl-ovarji b'doži madwar 0.4 darbiet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata abbażi tal-AUC. Fil-firien irġiel, tovorafenib naqqas il-piż tal-epididime u tat-testikoli, li huwa korrelat ma' degenerazzjoni/atrofija tubulari riversibbli tat-testikoli u tnaqqis tal-isperma fl-epididime b'doži madwar 0.3 darbiet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata abbażi tal-AUC.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-pillola

Silica, colloidal anhydrous
Copovidone
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Cellulose, microcrystalline

Il-kisja b'rita

Hypromellose
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Ojemda huwa pprovdut f'folji tal-PCTFE laminati bejn polyvinyl chloride (PVC) u saff fuq wara magħmul mill-fojl tal-aluminju li fihom 4, 5 jew 6 pilloli miksija b'rita. Kull kartuna fiha 16, 20 jew 24 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ojemda 25 mg/ml trab għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Flixxun wiehed ta' Ojemda fih 300 mg ta' tovorafenib. Wara r-rikostituzzjoni, flixxun wiehed ta' suspensjoni orali jagħti 12 ml ta' tovorafenib b'koncentrazzjoni ta' 25 mg/ml.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni orali.

Trab abjad għal off-white.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ojemda huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar bi glijoma ta' grad baxx (LGG, low-grade glioma) pedjatrika li ġġorr fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600, li kellhom progressjoni tal-marda wara terapija sistemika minn qabel waħda jew aktar (għal għażla tal-pazjenti bbażata fuq il-bijomarkaturi, ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'tovorafenib għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Għażla tal-pazjenti

Qabel ma jieħdu tovorafenib, il-pazjenti jrid ikollhom konferma ta' fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600 evalwati permezz ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD, *in vitro* diagnostic) bil-marka CE bl-iskop intenzjonat korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, il-konferma ta' fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600 għandha tiġi evalwata permezz ta' test validat alternattiv.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' tovorafenib abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) hija ta' 380 mg/m² darba fil-ġimgħa. Id-doża massima rakkomandata hija ta' 600 mg darba fil-ġimgħa (ara Tabella 1).

Ojemda jista' jingħata bħala suspensjoni orali (ara Tabella 1) jew bħala pillola li terhi l-mediċina b'mod immedjat (ara l-SmPC ta' tovorafenib 100 mg pilloli miksija b'rita).

Ma gietx determinata doża rakkomandata għall-pazjenti b'BSA ta' inqas minn 0.3 m².

Tabella 1: Doża rakkomandata abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem:

Erja tas-superfiċje tal-ġisem	Volum tad-doża*	Doża rakkomandata (darba fil-ġimgħa)
0.30-0.35 m ²	5 ml	125 mg
0.36-0.42 m ²	6 ml	150 mg
0.43-0.48 m ²	7 ml	175 mg
0.49-0.54 m ²	8 ml	200 mg
0.55-0.63 m ²	9 ml	225 mg
0.64-0.77 m ²	11 ml	275 mg
0.78-0.83 m ²	12 ml	300 mg
0.84-0.89 m ²	14 ml	350 mg
0.90-1.05 m ²	15 ml	375 mg
1.06-1.25 m ²	18 ml	450 mg
1.26-1.39 m ²	21 ml	525 mg
≥ 1.40 m ²	24 ml	600 mg

*Id-doża massima f'kull flixxun hija ta' 300 mg (12 ml).

Tul tat-trattament

It-trattament b'tovorafenib għandu jitkompla darba fil-ġimgħa sal-progressjoni tal-marda, telf tal-benefiċċju kliniku, jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Doži maqbuża jew meħuda tard

Jekk doża tinqabeż bi 3 ijiem jew inqas, id-doża maqbuża għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun, u d-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-jum skedat regolari tagħha.

Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 3 ijiem, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed, u d-doża li jkun imiss għandha tittiehed fil-jum skedat regolari tagħha.

Għandhom jgħaddu mill-inqas 4 ijiem bejn id-doži.

Rimettar

Jekk isehh rimettar immedjatament wara li tittiehed doża, id-doża għandha terġa' tittiehed.

Modifiki fid-doża

L-immaniġġar tar-reazzjonijiet avversi jista' jhejtieg tnaqqis tad-doża, interruzzjoni tat-trattament jew twaqqif tat-trattament.

It-tnaqqis tad-doża rakkomandat minhabba reazzjonijiet avversi għas-suspensjoni orali ta' tovorafenib huwa pprovdut fit-Tabella 2.

Tabella 2: Tnaqqis tad-doża rakkomandat minhabba reazzjonijiet avversi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem	L-ewwel tnaqqis tad-doża		It-tieni tnaqqis tad-doża	
	Volum	Doża	Volum	Doża
0.30-0.35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0.36-0.42 m ²	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0.43-0.48 m ²	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0.49-0.54 m ²	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0.55-0.63 m ²	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0.64-0.77 m ²	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0.78-0.83 m ²	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0.84-0.89 m ²	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg

0.90-1.05 m ²	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1.06-1.25 m ²	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1.26-1.39 m ²	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥ 1.40 m ²	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

Il-modifiki fid-doża rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi għal tovorafenib jinsabu fit-Tabella 3.

Tabella 3: Modifiki fid-doża rakkomandati minhabba reazzjonijiet avversi

Severità tal-ADR ^a	Modifika fid-doża ^b
<i>Emorragija u emorragija fit-tumur</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 intollerabbli • Grad 3 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erga' ibda b'doża mnaqqa. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe Grad 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erga' ibda b'doża mnaqqa. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 rikorrenti 	Twaqqif b'mod permanenti.
<i>Tossiċità tal-gilda, inkluz fotosensittività</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 intollerabbli • Grad 3 jew 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erga' ibda b'doża mnaqqa. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti.
<i>Avvenimenti relatati mal-fwied</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • AST jew ALT ta' Grad 3 • Bilirubina ta' Grad 3 	Waqqaf l-għoti. <p>Jekk titjeb għal Grad ≤ 2 jew għal-linja bażi erga' ibda kif ġej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jekk l-anormalità tal-laboratorju tgħaddi fi żmien 8 ijiem, erga' ibda bl-istess doża. - Jekk l-anormalità tal-laboratorju ma tgħaddix fi żmien 8 ijiem, erga' ibda b'dożaġġ imnaqqas
<ul style="list-style-type: none"> • L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe Grad 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk titjeb għal Grad 0-1, erga' ibda b'dożaġġ imnaqqas. - Jekk ma titjebx, ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 rikorrenti 	Twaqqif b'mod permanenti.
<i>Reazzjonijiet avversi oħra</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 intollerabbli • Grad 3 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk jitjebu għal Grad 0-1, erga' ibda b'doża mnaqqa. - Jekk ma jitjebx, ikkunsidra t-twaqqif b'mod permanenti.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Waqqaf l-għoti. <ul style="list-style-type: none"> - Jekk jitjebu għal Grad 0-1, erga' ibda b'doża mnaqqa. - Jekk ma jitjebx, ikkunsidra t-twaqqif

^a Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verżjoni 5.0.

^b Ara t-Tabella 2 għat-tnaqqis tad-doża rakkomandat.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied ftit anormali (iddefiniti bħala bilirubina \leq limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] u aspartate aminotransferase [AST] $>$ ULN jew bilirubina $>$ 1x sa 1.5x ULN u kwalunkwe AST). Tovorafenib ma ġiex studjat f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament anormali (iddefiniti bħala bilirubina $>$ 1.5x sa 3x ULN u kwalunkwe AST) jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied severament anormali (iddefiniti bħala bilirubina $>$ 3x ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament jew severament anormali għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni meta jiġu ttrattati b'tovorafenib.

Indeboliment tal-kliewi

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat (eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m² ikkalkulata permezz tal-ekwazzjoni Schwartz jew tal-ekwazzjoni MDRD) tal-kliewi. Tovorafenib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever (eGFR $<$ 30 ml/min/1.73 m²) tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza klinika pedjatrika b'tovorafenib hija limitata, b'mod partikolari fil-firxa ta' età speċifika minn 6 xhur sa sentejn. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tovorafenib fit-tfal taħt l-età ta' 6 xhur ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ojemda huwa għal użu orali.

Jekk il-pazjent ma jistax jibla' u għandu tubu nażogastriku *in situ*, it-trab għal suspensjoni orali jista' jingħata permezz tat-tubu (ara sezzjoni 6.6).

Ojemda jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2) u għandu jittiehed f'hin skedat regolament darba fil-gimgha.

Ojemda għandu jingħata lill-pazjenti pedjatriċi taħt is-superviżjoni ta' adult.

Ojemda trab għal suspensjoni orali jrid jiġi rikostitwit qabel ma jingħata (ara sezzjoni 6.6). Qabel ma s-suspensjoni orali tintuża għall-ewwel darba, il-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent (u jekk xieraq, il-pazjenti) għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET dwar il-preparazzjoni, id-doża u l-għoti kif suppost ta' Ojemda.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar il-preparazzjoni u l-għoti tat-trab għal suspensjoni orali huma mogħtija fis-sezzjoni 6.6 u fi tmiem il-fuljett ta' tagħrif.

It-trab għal suspensjoni orali u l-pilloli miksiġa b'rita jistgħu jintużaw minflok xulxin (ara l-SmPC ta' tovorafenib 100 mg pilloli miksiġa b'rita). Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu jew li għandhom BSA ta' inqas minn 0.9 m² għandha tiġi pprovduta s-suspensjoni orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Emorraġija fit-tumur

Avvenimenti ta' emorraġija fit-tumur (li tinkludi t-termini emorraġija minhabba tumur u emorraġija minhabba tumur fil-kranju) ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' emorraġija fit-tumur waqt it-trattament b'tovorafenib. Ir-riskju ta' emorraġija minhabba tumur jista' jiżdied bl-użu fl-istess waqt ta' antikoagulanti u terapija kontra l-plejtlits. Il-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' emorraġija u l-evalwazzjoni kif indikat klinikament għandhom isiru bħala rutina. L-okkorrenza ta' avvenimenti ta' emorraġija għandha tiġi mmaniġġata b'interruzzjoni tad-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Avvenimenti oħra ta' emorraġija

Avvenimenti ta' emorraġija ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna f'pazjenti li kienu qed jieħdu tovorafenib. Jekk isseħħ emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' emorraġija waqt it-trattament b'tovorafenib. Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu fl-istess waqt ta' antikoagulanti u terapija kontra l-plejtlits. Il-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' emorraġija u l-evalwazzjoni kif indikat klinikament għandhom isiru bħala rutina. L-okkorrenza ta' avvenimenti ta' emorraġija għandha tiġi mmaniġġata b'interruzzjoni tad-doża, tnaqqis tad-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Effett fuq it- tkabbir

Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir ġie rrapportat b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' effett fuq it-tkabbir waqt it-trattament b'tovorafenib. Il-monitoraġġ għat-tkabbir u l-iżvilupp għandu jsir qabel il-bidu, bħala rutina waqt u wara li jitwaqqaf it-trattament b'tovorafenib.

Avvenimenti relatati mal-fwied

Avvenimenti relatati mal-fwied, b'mod speċifiku zieda fl-alanine aminotransferase (ALT), fl-aspartate aminotransferase (AST), u fil-bilirubina, ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Il-monitoraġġ ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-livelli tal-AST, tal-ALT u tal-bilirubina għandu jsir qabel il-bidu, xahar wara l-bidu u bħala rutina waqt it-trattament b'tovorafenib. It-trattament għandu jitwaqqaf u jerga' jinbeda bl-istess doża jew b'doża mnaqqsa wara li jseħħ titjib, jew għandu jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċità għall-ġilda inkluż fotosensittività

Raxx, inkluż avvenimenti ta' fotosensittività, ġie rrapportat b'mod komuni ħafna f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet tal-ġilda godda jew li jmorru għall-agħar. Għandhom jiġu kkunsidrati konsultazzjoni dermatoloġika u bidu ta' kura ta' appoġġ kif indikat klinikament. Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju ta' raxx u fotosensittività waqt it-trattament b'tovorafenib. Huwa rakkomandat l-użu ta' miżuri ta' prekawzjoni kontra l-esponiment għall-ultravjola bħall-użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (SPF \geq 50), nuċċali tax-xemx, u/jew ilbies protettiv waqt it-trattament b'tovorafenib. It-trattament għandu jitwaqqaf, jerga' jinbeda b'doża mnaqqsa, jew jitwaqqaf b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.8).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/ Kontraċezzjoni fin-nisa u l-irġiel

Qabel ma jinbeda t-trattament f' nisa li jistgħu joħorġu tqal, għandu jiġi pprovdut parir xieraq dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni. In-nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva bħal metodu ta' barriera matul it-terapija u għal 28 jum wara l-aħħar doża ta' tovorafenib (ara sezzjoni 4.5 u sezzjoni 4.6). Il-pazjenti rġiel li għandhom shab nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw kondoms u kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'tovorafenib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Tumuri assoċjati ma' newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1, neurofibromatosis type 1)

Abbaži ta' *data* mhux klinika f' mudelli ta' NF1 mingħajr alterazzjonijiet fi BRAF, tovorafenib jista' jipprovmwovi tkabbir tat-tumur f' pazjenti b' tumuri assoċjati ma' NF1 (ara sezzjoni 5.3). Għandha tiġi kkonfermata evidenza ta' alterazzjoni fi BRAF qabel il-bidu tat-trattament b'tovorafenib.

Kontenut ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull flixkun, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq tovorafenib

Tovorafenib huwa substrat għall-enzima metabolizzanti CYP2C8.

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C8

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C8 huma mbassra li jżidu l-esponiment għal tovorafenib abbaži ta' fehim mekkanistiku tal-eliminazzjoni tiegħu, li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi b'tovorafenib (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP2C8 (eż. gemfibrozil) għandu jiġi evitat.

Indutturi qawwija jew moderati ta' CYP2C8

Indutturi qawwija jew moderati ta' CYP2C8 huma mbassra li jnaqqsu l-esponiment għal tovorafenib abbaži ta' fehim mekkanistiku tal-eliminazzjoni tiegħu, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' tovorafenib (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' induttur qawwi jew moderat ta' CYP2C8 (eż. carbamazepine) għandu jiġi evitat.

Effetti ta' tovorafenib fuq prodotti mediċinali ohra

Substrati ta' CYP3A

Tovorafenib huwa induttur ta' CYP3A. L-għoti flimkien ta' tovorafenib huwa mistenni li jnaqqas l-esponiment ta' ċerti substrati ta' CYP3A, li jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn is-substrati (ara sezzjoni 5.2). L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' ċerti substrati ta' CYP3A (eż. tacrolimus) fejn bidliet minimi fil-koncentrazzjoni jistgħu jwasslu għal nuqqasijiet terapewtiċi serji għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, immonitorja l-pazjenti għal telf tal-effikaċja hlief jekk ma jkunx rakkomandat mod ieħor fl-SmPC ta' substrati ta' CYP3A.

L-għoti ta' tovorafenib flimkien ma' kontraċettivi ormonali (substrati ta' CYP3A) jista' jagħmel il-kontraċettivi ormonali ineffettivi (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.2). L-għoti ta' kontraċettivi ormonali flimkien ma' tovorafenib għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, irid jintuża metodu ta' kontraċezzjoni mhux ormonali effettiv addizzjonali waqt l-għoti flimkien u għal 28 jum wara li jitwaqqaf tovorafenib.

Substrati ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 u CYP2C9

Data in vitro indikat li tovorafenib jista' jkollu l-potenzjal li jinduċi CYP1A2 u CYP2B6 u li jinibixxi CYP2C8, CYP2C9. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. Meta tovorafenib jingħata

flimkien ma' prodotti mediċinali metabolizzati minn dawn l-enzimi, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq.

Substrati ta' trasportaturi

Data in vitro indikat li tovorafenib jista' jkollu l-potenzjal li jinibixxi BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u MATE1, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. Meta tovorafenib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi, huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa u l-irġiel

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jagħmlu test tat-tqala qabel ma jibdew it-trattament b'tovorafenib.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-terapija u għal 28 jum wara li jitwaqqaf tovorafenib. Tovorafenib jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali, u għandha tintuża kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva bħal metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti rġiel li għandhom sħab nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw kondoms u metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'tovorafenib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' tovorafenib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Tovorafenib m'għandux jingħata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jegħlibx ir-riskju possibbli għall-fetu. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għall-fetu. Jekk pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tiegħu tovorafenib, il-pazjenta għandha tiġi informata bil-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tovorafenib jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-tarbija mreddgħa ma jistax jiġi eskluż, għalhekk it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'tovorafenib u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' tovorafenib fuq il-fertilità fil-bnedmin. Abbażi ta' sejbiet f'annimali, tovorafenib jista' jkollu impatt fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal u dan jista' ma jkunx reversibbli (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tovorafenib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' tovorafenib għandhom jitqiesu meta tiġi kkunsidrata l-hila tal-pazjent li jwettaq attivitajiet li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet motorji jew konjittivi. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa bil-potenzjal li tovorafenib jikkawża għeja, li tista' taffettwa dawn l-attivitajiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' tovorafenib huwa bbażat fuq *data* miġbura f'daqqa minn 137 pazjent b'età ta' 6 xhur jew aktar b'LGG pedjatrika li rkadiet jew rezistenti li ġgħorr alterazzjoni fi BRAF fi studju kliniku wieħed (FIREFLY-1, Fergħa 1 u 2). It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 22.5 xahar (firxa: 0.7 sa 32.1 xahar). Il-karatteristiċi tal-popolazzjoni tas-sigurtà kienu magħmula minn pazjenti

b'età medjana ta' 9 snin (firxa: sena sa 24 sena); 3 (2%) pazjenti kellhom età minn 6 xhur sa < sentejn, 93 (68%) pazjent kellhom età minn sentejn sa < 12-il sena, u 41 (30%) pazjent kellhom > 12-il sena.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina l-aktar komuni skont it-terminu ppreferut individwali tal-MedDRA kienu bidliet fil-kulur tax-xagħar (77.4%), žieda fil-creatine phosphokinase fid-demm (62.0%), għeja (60.6%), anemija (60.6%), rimettar (56.2%), ipofosfatemija (52.6%), ugiġh ta' ras (52.6%), raxx makulopapulari (50.4%), deni (46.7%), ittardjar fit-tkabbir (43.1%), ġilda xotta (40.9%), žieda fl-aspartate aminotransferase (38.0%), žieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm (38.0%), dardir (37.2%), stitikezza (36.5%), infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (35.8%), dermatite sura ta' akne (34.3%), epistassi (32.1%), tnaqqis fl-aptit (29.9%) u paronikja (29.9%).

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina serji l-aktar komuni kienu ttardjar fit-tkabbir (6.6%), rimettar (6.6%), u emorraġija minħabba t-tumur (5.1%).

Ir-reazzjoni avversa rrappurtata bl-aktar mod komuni li wasslet għal tnaqqis tad-doża ta' tovorafenib f' $f > 5%$ tal-pazjenti kienet raxx makulopapulari (5.1%). Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod komuni li wasslu għall-interruzzjoni tad-doża ta' tovorafenib f' $f > 5%$ tal-pazjenti kienu deni (13.9%), raxx makulopapulari (10.2%), rimettar (10.2%), għeja (5.8%), dardir (5.1%), ugiġh ta' ras (5.1%) u žieda fl-alanine aminotransferase (5.1%).

Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif permanenti ta' tovorafenib f'aktar minn pazjent wieħed kienu ttardjar fit-tkabbir (2.9%) u emorraġija minħabba t-tumur (2.9%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tovorafenib bħala monoterapija f'FIREFLY-1 (n = 137) huma elenkati fit-Tabella 4. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem tal-MedDRA u l-konvenzjoni tal-frekwenza li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$) u komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrappurtati f'pazjenti b'LGG pedjatrika f'FIREFLY-1 (n = 137)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, paronikja, infezzjoni virali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Anemija ^a
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit, ipokalimja, ipoalbuminemija, iponatremija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Ugiġh ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Blefarite, għajn xotta
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Emorraġija ^b , emorraġija fit-tumur ^c , fwawar
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Rimettar, dardir, stitikezza, ugiġh addominali ^d , stomatite ^e , dijarea ^f
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna	Raxx ^g , bidliet fil-kulur tax-xagħar, ġilda xotta ^h , dermatite sura ta' akne ⁱ , ħakk, bidla fil-kulur tal-ġilda ^j , alopecja, reazzjoni ta' fotosensittività
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna	Ittardjar fit-tkabbir ^k , ugiġh fl-estremitàjiet, mijalgja, artralġja

Disturbi ġenerali	
Komuni ħafna	Gheja, deni, edima ¹
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-phosphorus fid-demm ^m , žieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, žieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, žieda fl-aspartate aminotransferase, tnaqqis fil-piż, žieda fl-alanine aminotransferase, tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti, žieda fil-bilirubina fid-demm, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm
Komuni	Esinofilja
^a Tinkludi t-terminu tnaqqis fl-emoglobini ^b Tinkludi t-termini epistassi, tbengila, fsada mill-ħanek, ematoma, petekje, emorraġija gastrointestinali, rimettar ta' demm, demm fl-ippurgar, emorraġija fl-apparat gastrointestinali t'isfel, purpura, emorraġija subdurali, emorraġija vaġinali ^c Tinkludi t-termini emorraġija minħabba tumur, emorraġija minħabba tumur fil-kranju ^d Tinkludi t-terminu wġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome ^e Tinkludi t-termini ulċera aftuża, ulċeri fil-ħalq, kejlite, kejlite angulari, ulċeri fix-xufftejn ^f Tinkludi t-terminu enterokolite ^g Jinkludi t-termini raxx makulopapulari, ekżema, raxx eritematuż, raxx bil-ponot, raxx bil-ponot tal-materja, dermatite, reazzjoni allergika fil-ġilda kkawżata mill-medicina, esfoljazzjoni tal-ġilda, dermatite bl-inafzet, raxx follikulari, raxx makulari, raxx bil-ħakk, eritema multiforme, raxx bl-inafzet ^h Tinkludi t-termini aħtriq, xoffa xotta, xeroderma ⁱ Tinkludi t-terminu akne ^j Tinkludi t-termini depigmentazzjoni tal-ġilda, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, nevus melanoċitiku ^k Jinkludi t-terminu nuqqas ta' tkabbir ^l Tinkludi t-termini edima fil-wiċċ, nefha fil-wiċċ, edima periorbitali, nefha fl-ghajn, edima periferali, nefha periferali, edima fix-xufftejn, edima fil-vulva ^m Jinkludi t-terminu ipofosfatemija	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Emorraġija fit-tumur (ITH, intratumoural haemorrhage)

F'FIREFLY-1, emorraġija fit-tumur (li tinkludi t-termini emorraġija minħabba tumur u emorraġija minħabba tumur fil-kranju) ġiet osservata fi 13.9% tal-pazjenti, 3.6% tal-pazjenti rrapportaw avvenimenti ta' Grad ≥ 3 , 0.7% tal-pazjenti rrapportaw avveniment ta' Grad 5. Tovorafenib twaqqaf b'mod permanenti minħabba avvenimenti ta' ITH fi 2.9% tal-pazjenti. Iż-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 239.2 jum (medjan: 206 ijiem; firxa: 23-671 jum) u t-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali ta' ITH kien ta' 30.8 jum (medjan: 19.5-il jum; firxa: jum wiehed sa 88 jum).

Avvenimenti oħra ta' emorraġija

F'FIREFLY-1, ġew osservati avvenimenti oħra ta' emorraġija f'40.1% tal-pazjenti pedjatriċi, b'avvenimenti ta' Grad ≥ 3 jseħħu fi 2.2%. L-aktar avveniment emorraġiku frekwenti (epistassi) ġie rrapportat fi 32.1% tal-pazjenti u l-maġġoranza kienu ta' Grad 1. Pazjent wiehed kellu avveniment ta' epistassi ta' Grad 3. Iż-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 124.5 jum (medjan: 77 jum; firxa: 4 ijiem-617-il jum), u t-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali ta' emorraġija kien ta' 78.1 jum (medjan: 9 ijiem; firxa: jum wiehed-428 jum).

Ittardjar fit-tkabbir

Il-pazjenti ttrattati b'tovorafenib għal perjodu sa 24 xahar urew tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġi Z għat-tul meta mqabbel ma' *data* normativa mqabbla għall-età u s-sess, għalkemm tfal b'LGG pedjatrika jistgħu jkunu mistennija li jkollhom bidla fir-rati tat-tkabbir meta mqabbla ma' tfal mingħajr kanċer. F'FIREFLY-1, ittardjar fit-tkabbir ġie rrapportat f'44.5% tal-pazjenti b'età ta' 18-il sena jew inqas. Ittardjar fit-tkabbir wassal għall-interruzzjoni tad-doża f'5.1% tal-pazjenti u għat-tnaqqis tad-doża fi 2.2% tal-pazjenti. Fost dawk il-pazjenti li kellhom ittardjar fit-tkabbir li ttehdulhom radjografiji tal-idejn biex tiġi evalwata l-età tal-ghadam, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' għeluq prematur tal-qarquċa tal-epifisi jew avvanz fl-età tal-ghadam. Ittardjar fit-tkabbir wassal għal twaqqif

b' mod permanenti fi 2.9% tal-pazjenti. Il-pazjenti segwiti wara l-interruzzjoni tat-trattament b'tovorafenib urew irkupru tal-velocità tat-tkabbir u zieda fil-punteggi Z.

Avvenimenti relatati mal-fwied

F'FIREFLY-1, zieda fl-ALT giet irrappurtata f'24.8% tal-pazjenti li kienu qed jiehd u tovorafenib. Zieda fl-AST sehhet fi 38% tal-pazjenti li kienu qed jiehd u tovorafenib. Zidiet ta' Grad ≥ 3 fl-ALT u fl-AST gew osservati f'5.8% u fi 2.9% tal-pazjenti, rispettivament. Barra minn hekk, zieda fil-bilirubina giet irrappurtata f'14.6% tal-pazjenti. Iz-żmien medju sal-bidu ta' zieda fl-ALT kien ta' 215.3-il jum (firxa: 1-672 jum), ta' zieda fl-AST kien ta' 123.4 jum (firxa: 12-813-il jum), u ta' zieda fil-bilirubina kien ta' 79.6 jum (firxa: 13-645 jum). Zieda fl-ALT li wasslet għall-interruzzjoni tad-doża sehhet f'5.1% tal-pazjenti u għat-tnaqqis tad-doża f'1.5% tal-pazjenti, u zieda fl-AST li wasslet għall-interruzzjoni tad-doża sehhet fi 2.9% tal-pazjenti, u għat-tnaqqis tad-doża f'0.7% tal-pazjenti. Zieda fil-bilirubina li wasslet għall-interruzzjoni tad-doża sehhet f'0.7% tal-pazjenti, minghajr ma kien mehtieg tnaqqis tad-doża fl-ebda pazjenti.

Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm

F'FIREFLY-1, 62% tal-pazjenti rrappurtaw avvenimenti ta' zieda fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demmm. 12.4% tal-pazjenti rrappurtaw avvenimenti ta' Grad ≥ 3 . L-avvenimenti kollha kienu mhux serji. Minn dawk li rrappurtaw zieda fis-CPK, il-maġġoranza (61.2%) irrappurtaw zieda fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat mill-bidu ta' tovorafenib. Xi pazjenti kellhom episodji multipli. Zieda fis-CPK wasslet għal interruzzjoni tad-doża fi 3.6% tal-pazjenti. Iz-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 98.5 jum (medjan: 29 jum; firxa: 4 ijiem sa 701 jum). It-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali tal-avveniment kien ta' 238.4 jum (medjan: 122 jum; firxa: 8 ijiem-926 jum).

Anemija

F'FIREFLY-1, anemija giet irrappurtata f'61.3% tal-pazjenti. 13.1% tal-pazjenti rrappurtaw avvenimenti ta' anemija ta' Grad ≥ 3 . Il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti (54.8%) irrappurtaw avveniment ta' anemija fi żmien 60 jum mill-bidu ta' tovorafenib. Pazjent wiehed kellu avveniment serju. L-ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba anemija; 2.2% tal-pazjenti rrappurtaw anemija li kienet tehtieg interruzzjoni tad-doża jew modifika fid-doża. Iz-żmien medju sal-bidu minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 107.4 ijiem (medjan: 57 jum; firxa: 8 ijiem-737 jum). It-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali tal-anemija kien ta' 207.1 ijiem (medjan ta' 89.5 jum; firxa: jum wiehed-826 jum).

Tossicità tal-gilda, inkluz fotosensittività

F'FIREFLY-1, raxx sehħ fi 83.2% tal-pazjenti. Il-bičča l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief, b'avvenimenti ta' Grad ≥ 3 rrappurtati fi 12.4% tal-pazjenti. Raxx wassal għall-interruzzjoni tad-doża f'16.1% tal-pazjenti u għat-tnaqqis tad-doża fi 8.8% tal-pazjenti, u pazjent wiehed (0.7%) waqqaf it-trattament minhabba raxx bil-ħakk. Iz-żmien medju sal-bidu ta' raxx minn meta nbeda t-trattament b'tovorafenib kien ta' 87.6 jum (medjan: 14.5-il jum; firxa: jum wiehed-617-il jum), u t-tul ta' żmien medju tal-okkorrenza inizjali ta' raxx kien ta' 103 ijiem (medjan: 43 jum; firxa: jum wiehed-777 jum). Fotosensittività sehhet f'14.6% tal-pazjenti, inkluz avveniment wiehed ta' Grad 3 f'pazjent wiehed (0.7%) u wasslet għall-interruzzjoni tad-doża f'pazjent wiehed (0.7%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar doża eċċessiva b'tovorafenib. Jekk issehħ doża eċċessiva, tovorafenib għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'kura ta' appoġġ flimkien ma'

monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Peress li tovorafenib jintrabat hafna mal-proteini fil-plażma, x'aktarx li emodjalisi ma tkunx effettiva fit-trattament ta' doża eċċessiva b'tovorafenib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanza antineoplastika, inibitur ta' protein kinase, inibitur ta' B-Raf serine-threonine kinase (RAF), Kodiċi ATC: L01EC04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tovorafenib huwa penetrant tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system), inibitur selettiv ta' RAF kinase tat-Tip II ta' molekula żgħira tal-kinases BRAF V600E mutanti, BRAF tat-tip selvaġġ u CRAF tat-tip selvaġġ, inkluż monomeri u dimeri ta' RAF u fużjoni ta' BRAF, li jrażżan l-attivazzjoni tal-moġħdija tal-protein kinase attivata minn mitoġenu (MAPK, mitogen-activated protein kinase) (ara sezzjoni 5.3).

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija tal-Qalb

Bid-doża rakkomandata ta' tovorafenib ta' 380 mg/m² mill-ħalq darba fil-ġimgħa (li ma taqbiżx is-600 mg), ma gietx osservata żieda medja fl-intervall tal-QT ta' > 20 millisekonda.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tovorafenib giet evalwata f'pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar fi studju kliniku b'aktar minn ċentru wieħed, open-label u b'fergħa waħda (FIREFLY-1 [Fergħa 1]). Il-pazjenti eligibbli (n = 76), mill-età ta' 6 xhur sa 25 sena, kienu meħtieġa li jkollhom glijoma ta' grad baxx (LGG, low-grade glioma) pedjatrika li rkadiet jew rezistenti li ġgorr alterazzjoni fi BRAF attivanti abbażi ta' ttestjar f'laboratorju lokali. Il-pazjenti kienu meħtieġa wkoll li jkollhom mill-inqas leżjoni waħda li tista' titkejjel kif iddefinit mill-kriterji ta' RANO 2010. Il-pazjenti kollha kienu rċevew mill-inqas għażla waħda ta' terapija sistemika minn qabel u kellhom evidenza dokumentata ta' progressjoni radjografika. Il-pazjenti b'tumori li jgorr alterazzjoni(jiet) molekulari attivanti addizzjonali (eż., mutazzjonijiet IDH1/2, mutazzjonijiet FGFR) jew il-pazjenti b'dijanjosi magħrufa jew suspettata ta' newrofibromatożi tat-tip 1 (NF1, neurofibromatosis type 1) ġew esklużi.

Il-pazjenti rċevew madwar 420 mg/m² tovorafenib mill-ħalq darba fil-ġimgħa (firxa: 290 sa 476 mg/m², 0.76-1.25 darbiet id-doża rakkomandata) skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem b'doża massima ta' 600 mg sal-progressjoni tal-marda, telf tal-benefiċċju kliniku jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Twettqu evalwazzjonijiet tat-tumur kull 12-il ġimgħa.

Il-punti finali tal-effikaċja prinċipali kienu r-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) tal-pazjenti evalwata permezz ta' rieżami indipendenti abbażi tal-kriterji ta' RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma, Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newro-Onkoloġija għal Glijoma ta' Grad Għoli), il-punt finali primarju, u l-kriterji ta' RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology, Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newro-Onkoloġija Pedjatrika). Kejl tar-riżultat tal-effikaċja addizzjonali kien it-tul tar-rispons, żmien sar-rispons, ORR u sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) permezz ta' rieżami indipendenti abbażi tal-kriterji ta' RANO-LGG (2011).

L-età medjana kienet ta' 8.5 snin (firxa: sentejn sa 21 sena); 14-il pazjent kellhom inqas minn 6 snin, 42 kellhom bejn 6 u 12-il sena, 15 kellhom bejn 12 u 16-il sena u 6 pazjenti kellhom aktar minn 16-il sena u inqas minn 25 sena; 53% kienu maskili; 61% kienu Bojod u 93% kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' Karnofsky/Lansky ta' 80 sa 100. Il-pazjenti rċevew medjan ta' 3 korsijiet sistemiċi minn qabel (firxa: 1 sa 9), inkluż 22%, 26%, 21% u 30% li rċevew 1, 2, 3 u > 3 korsijiet sistemiċi minn qabel, rispettivament. It-terapiji sistemiċi minn qabel l-aktar komuni kienu korsijiet ta'

kimoterapija (carboplatin u vincristine). 46 pazjent (60%) irċevew trattament minn qabel b'inibitur tal-mogħdija tal-MAP kinase. L-aktar postijiet komuni tat-tumur kienu l-mogħdija ottika (51%), strutturi profondi tal-linja tan-nofs (12%), iz-zokk enċefaliku (8%), iċ-ċerebellum (7%), u l-emisfera ċerebrali (5%). 63 pazjent (83%) kellhom fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF u 13-il pazjent (17%) kellhom mutazzjoni V600.

It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 23.7 xahar (firxa: 0.7 sa 32.1 xahar).

Skont il-protokoll, il-pazjenti setgħu wkoll jieħdu pawża fakultattiva mill-medicina wara li jlestu 26 ċiklu ta' terapija/24 xahar ta' trattament u skont id-diskrezzjoni tal-investigatur: 43%

(33/76) tal-pazjenti kienu fuq pawża mill-medicina, 14% (11/76) tal-pazjenti baqgħu jirċievu t-trattament. Mill-pazjenti li haċu pawża mill-medicina, 3 pazjenti (9.1%) reġgħu rċevew trattament b'tovorafenib wara evidenza klinika jew radjografika ta' progressjoni tal-marda.

Abbażi tal-kriterji ta' RANO-HGG skont rieżami indipendenti, mid-69 pazjent li setgħu jiġu evalwati, l-ORR kienet ta' 71.0% (58.8, 81.3; CI ta' 95%), bi 23.2% tal-pazjenti jkollhom rispons sħiħ, 47.8% rispons parzjali u 21.7% marda stabbli. It-tul ta' żmien medjan tar-rispons kien ta' 19.7-il xahar (CI ta' 95%: 13.7, NE [ma jistax jiġi stmat]).

Ir-riżultati tal-effikaċja abbażi ta' RAPNO-LGG huma murija fit-Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja abbażi ta' rieżami indipendenti f'FIREFLY-1 (Fergħa-1)

Parametru tal-effikaċja	RAPNO-LGG N = 76*
Rata ta' rispons globali	
ORR (CR+PR+MR) CI ta' 95% ^a	52.6% (40.8, 64.2)
L-Aħjar rispons globali	
Rispons sħiħ (CR, Complete response), n (%)	0 (0)
Rispons parzjali (PR, Partial response), n (%)	29 (38.2%)
Rispons żgħir (MR, Minor response), n (%)	11 (14.5%)
Marda stabbli (SD, Stable disease), n (%)	22 (28.9%)
Marda progressiva (PD, Progressive disease), n (%)	13 (17.1%)
Tul tar-rispons (DoR, Duration of response)	
Medjan (CI ta' 95%) ^b , xhur	18.0 (12.0, 22.8)
Rata ta' DoR wara ≥ 12-il xahar (CI ta' 95%) ^b	65.0% (48.2%, 77.6%)
Rata ta' DoR wara ≥ 24 xahar (CI ta' 95%) ^b	25.6% (11.4%, 42.6%)

Taqsiriet: RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma (Evalwazzjoni tar-Rispons f'Newro-Onkologija Pedjatrika għal Glijoma ta' Grad Baxx); CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza).

*Mill-inqas leżjoni waħda li tista' titkejjel permezz tal-kriterji tal-immagini rilevanti fil-linja bażi abbażi ta' RAPNO-LGG

^a Abbażi tal-intervall ta' kunfidenza eżatt ta' Clopper-Pearson.

^b Abbażi ta' stima Kaplan-Meier.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudju FIREFLY-2 sa Lulju 2030 b'Ojemda f'wiehed jew aktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' glijoma ta' grad baxx pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2. Taghrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tovorafenib huma pprezentati bħala medja (CV%) sakemm mhux indikat mod ieħor. Abbażi ta' mmudellar pop-PK, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) fi stat fiss ta' tovorafenib hija ta' 6.9 $\mu\text{g/ml}$ (23%) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC) hija ta' 508 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/ml}$ (31%). Iż-żmien biex jintlaħaq l-istat fiss ta' tovorafenib huwa ta' 12-il jum (33%). L-esponiment għal tovorafenib jiżdied b'mod proporzjonali mad-doża. Ma sseħħ l-ebda akkumulazzjoni klinikament sinifikanti ta' tovorafenib.

Assorbiment

Abbażi ta' studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, il-ħin medjan (minimu, massimu) ta' tovorafenib biex tintlaħaq l-oghla konċentrazzjoni fil-plażma (T_{max}) huwa ta' 3 sigħat (1.5, 4 sigħat), wara doża waħda b'pilloli jew suspensjoni orali.

Effett tal-ikel

Abbażi ta' studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fis- C_{max} u l-AUC ta' tovorafenib wara l-għoti ta' pilloli ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam (madwar 859 kalorija totali, 54% xaħam) meta mqabbla ma' kondizzjonijiet ta' sawm, iżda t- T_{max} għie ttardjat għal 6.5 sigħat.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' mmudellar pop-PK, il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' tovorafenib huwa ta' 60 L/ m^2 (23%). Tovorafenib huwa 97.5% marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro*. Tovorafenib jintrabat hafna mal-proteini mal-albumina ($\approx 95\%$) u jintrabat b'mod moderat ma' glikoproteina aċida alpha-1 (AAG, alpha-1 acid glycoprotein) ($\approx 42\%$).

Bijotrasformazzjoni

Tovorafenib jiġi metabolizzat primarjament permezz ta' aldehyde oxidase u CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 u CYP2C19 jimmetabolizzaw tovorafenib sa ċertu punt biss.

Studji dwar l-interazzjoni mediċinali

Studji in vitro

Enzimi CYP450: Tovorafenib jinibixxi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP3A, iżda ma jinibixxix CYP1A2, CYP2B6 u CYP2D6 potenzjalment f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Tovorafenib jinduċi CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 u CYP2C19 potenzjalment f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Sistemi ta' trasportaturi: Tovorafenib mhuwiex substrat tal-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein), glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein), OATP1B1 u OATP1B3. Tovorafenib ma għie evalwat bħala substrat ta' OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K u OCT2. Tovorafenib jinibixxi BCRP, OATP1B1, OATP1B3 u MATE1 potenzjalment f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Abbażi ta' mmudellar pop-PK, il-half-life terminali ta' tovorafenib hija ta' madwar 56 siegħa (33%) u t-tneħħija evidenti hija ta' 0.7 L/siegħa/ m^2 (31%). Abbażi ta' studju kliniku f'voluntiera f'saħħithom, wara doża orali waħda ta' tovorafenib radjutikkettat, 66.1% tad-doża radjutikkettata totali għie irkuprata fl-ippurgar (8.6% mhux mibdula) u 28.7% tad-doża għie irkuprata fl-awrina (0.2% mhux mibdula).

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' mmudellar pop-PK, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tovorafenib abbażi tal-età (firxa: 1 sa 94 sena). Is- C_{max} u l-AUC fil-pazjenti pedjatriċi b'età minn 11-il xahar sa 17-il sena kienu fi hdan il-firxa ta' valuri osservati fl-adulti mogħtija l-istess doża skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Abbażi ta' mmudellar pop-PK, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti ta' tovorafenib fil-pazjenti b'indeboliment ħafif sa moderat tal-kliewi ($eGFR \geq 30$ ml/min/1.73 m² ikkalkulata permezz tal-ekwazzjoni Schwartz jew tal-ekwazzjoni MDRD). Tovorafenib ma għex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever ($eGFR < 30$ ml/min/1.73 m²) tal-kliewi

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' mmudellar pop-PK tad-*data* PK idderivata mill-istudji kliniċi, ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti ta' tovorafenib fil-pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied ftit anormali (iddefiniti bħala bilirubina \leq limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] u Aspartate Aminotransferase (AST) $>$ ULN jew bilirubina $>$ 1 sa 1.5x ULN u kwalunkwe AST). Tovorafenib ma għex studjat f'pazjenti b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied moderatament anormali (iddefiniti bħala bilirubina $>$ 1.5x sa 3x ULN u kwalunkwe AST) jew testijiet tal-funzjoni tal-fwied severament anormali (iddefiniti bħala bilirubina totali $>$ 3 x ULN u kwalunkwe AST) (ara sezzjoni 4.2).

Razza

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tovorafenib abbażi tar-razza (Bajda, Sewda, Asjatika).

Ġeneru

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' tovorafenib abbażi tas-sess.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

L-esponiment għal tovorafenib huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-puntegġi Z tat-tul għall-età f'pazjenti pedjatriċi. Ir-riskju ta' tnaqqis fit-tul għall-età jippersisti waqt it-trattament b'tovorafenib. Esponiment oġhla għal tovorafenib għie assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi bħal raxx fuq il-ġilda u zieda fl-enzimi tal-fwied (AST u ALT) (ara sezzjoni 4.8). Ir-relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons għar-rata ta' rispons globali abbażi ta' RAPNO-LGG ma kinitx klinikament sinifikanti fuq il-firxa tad-doża ta' 290 sa 476 mg/m² (0.76-1.25 darbiet id-doża rakkomandata).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

In vitro, tovorafenib zied il-fosforilazzjoni ta' kinase rregolata minn sinjali ekstraċellulari (ERK, extracellular signal-regulated kinase) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti f'ċelluli b'telf tal-funzjoni ta' newrofibromatozi tat-Tip 1 (NF1-LOF, neurofibromatosis Type 1-loss of function) li jissuġġerixxi attivazzjoni, aktar milli inibizzjoni, tal-mogħtija tal-MAP kinase. F'mudell ta' ġurdien ġenetikament modifikat b'NF1 ta' newrofibroma plexiforme mingħajr alterazzjoni fi BRAF, tovorafenib ma kellux attività kontra t-tumur (ara sezzjoni 4.4) u filwaqt li mhux statistikament sinifikanti, giet innotata zieda fil-volum tat-tumur fi 2/12-il ġurdien (madwar 17%).

F'ċelluli HEK293 transfettati b'hERG, il-kanal hERG għie inibit u dan jindika potenzjal għal titwil tal-QT. Nofs il-konċentrazzjoni inibitorja massima kienet ta' 8.9 μ M li hija 32 darba oġhla mill-konċentrazzjoni klinika mhux marbuta fil-plażma fl-adulti.

Reazzjonijiet avversi li ma ġewx osservati fi studji kliniċi, iżda li deheru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu kif ġej:

Tovorafenib ma kienx karċinogeniku fi studju ta' 26 ġimgħa (jew 6 xhur) fi ġrieden transġeniċi f'esponimenti madwar 0.6 darbiet l-esponiment fil-bniedem (AUC) bid-doża rakkomandata għall-bniedem. Abbażi ta' studji *in vitro* u *in vivo*, tovorafenib mhuwiex ikkunsidrat li għandu effett tossiku fuq il-ġeni f'esponimenti klinikament rilevanti.

Fi studju preliminari dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fil-firien, ġie osservat telf totali tal-btien minhabba riassorbiment bikri fin-nisa kollha b'livelli ta' esponiment aktar baxxi mid-doża rakkomandata fil-bniedem. Dan wassal biex l-ebda fetu ma kien disponibbli għal aktar eżaminazzjoni, u jispjega n-nuqqas ta' aktar studji dwar l-iżvilupp (studji pivotali dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu u studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid).

Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijun f'firien nisa, tovorafenib naqqas in-numru ta' tqaliet, corpora lutea u embrijuni ħajjin, kif ukoll żied it-telf wara l-impjant b'doži baxxi ta' madwar 0.8 darbiet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata abbażi tal-AUC.

Fi studji dwar it-tossikoloġija ta' doži ripetuti f'firien li damu sa 3 xhur, sejbiet relatati ma' tovorafenib f'firien nisa kienu jinkludu żieda riversibbli fil-ħxuna tal-mukuża vaġinali, żieda fid-daqs u/jew fin-numru ta' corpora haemorrhagicum u emorragija, u ġew osservati follikoli ċistiċi mhux riversibbli, tnaqqis fil-corpora lutea u iperplażja taċ-ċelluli interstizjali fl-ovarji b'doži madwar 0.4 darbiet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata abbażi tal-AUC. Fil-firien irġiel, tovorafenib naqqas il-piż tal-epididime u tat-testikoli, li huwa korrelatat ma' degenerazzjoni/atrofija tubulari riversibbli tat-testikoli u tnaqqis tal-isperma fl-epididime b'doži madwar 0.3 darbiet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata abbażi tal-AUC.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Copovidone
Cellulose, microcrystalline
Mannitol (E421)
Sodium Lauril sulfate
Simeticone
Maltodextrin
Silica, colloidal anhydrous
Sucralose
Togħma artifiċjali tal-frawli (li fiha maltodextrin, triacetin, togħma artifiċjali)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Trab għal suspensjoni orali:
3 snin.

Suspensjoni orali rikostitwita:
15-il minuta

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħġieġ tat-Tip III ċar ta' 30 ml b'sigill b'induzzjoni u għatu tal-polypropylene abjad.

Kull pakkett fih flixxun wiehed, siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml u adattatur tal-flixxun.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

- L-istruzzjonijiet għall-użu għandhom jinqraw b'attenzjoni qabel kull darba li tiġi ppreparata doża ta' Ojemda.
- It-tabib jew l-ispizjar għandhom juru lill-pazjent jew lill-persuna li tiegħu ħsiebu kif jippreparaw, ikejlu u jagħtu doża ta' Ojemda b'mod tajjeb.
- Il-flixxun huwa magħmul mill-ħġieġ. Din il-medicina m'għandhiex tintuża jekk il-flixxun ikun miksur jew ikollu l-ħsara, jew jekk is-sigill tas-sigurtà taħt l-għatu jkun miksur jew nieqes.
- Għandhom jintużaw biss 14 ml ta' ilma ta' temperatura ambjentali biex jiġi ppreparat Ojemda.
- Uża biss sa 12 ml ta' Ojemda minn kull flixxun ippreparat. Jekk id-doża preskritta hija ta' aktar minn 12 ml (300 mg), aqşam id-doża kemm jista' jkun b'mod indaqqs bejn kull flixxun ippreparat (eż., 6 ml u 7 ml għal doża ta' 325 mg). Ipprepara l-ewwel flixxun u aġti doża qabel ma tipprepara t-tieni flixxun.
- Kull doża trid tingħata fi żmien 15-il minuta wara li tkun ġiet ippreparata l-medicina.

Istruzzjoni għar-rikostituzzjoni ta' Ojemda trab għal suspensjoni orali

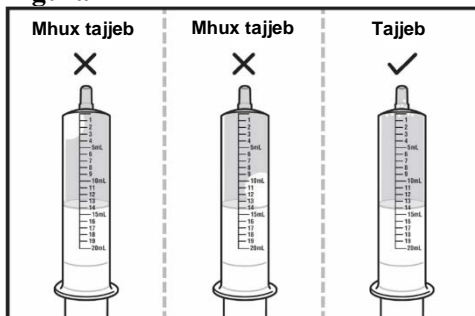
Nota: jekk huwa meħtieġ aktar minn flixxun wiehed għad-doża preskritta, il-flixxen għandhom jiġu kostitwiti wiehed wiehed. Aqşam id-doża kemm jista' jkun b'mod indaqqs bejn kull flixxun ippreparat. Din il-proċedura għandha ssir fuq wiċċ nadif u ċatt li ser taħdem fuqu u b'idejn nodfa.

Pass 1: Imla tazza sa nofsha b'ilma ta' temperatura ambjentali. **Tużax ilma kiesaħ.**

Pass 2: Iġbed il-planger tas-siringa għal dożaġġ orali biex tiġbed l-ilma eżatt sal-marka ta' 14 ml.

Pass 3: Dawwar it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali 'l fuq u ċčekkja hemmx b'żieqa tal-arja. Jekk jidhru b'żieqa tal-arja kbar fis-siringa għal dożaġġ orali, imbotta l-ilma lura ġot-tazza u mbagħad erġa' iġbed l-ilma sal-marka ta' **14 ml. Irrepeti dan il-pass** sakemm ma jkun hemm l-ebda bużżieqa tal-arja kbira. Ma jimpurtax jekk ikun hemm b'żieqa tal-arja żgħira (ara Figura 1)

Figura 1



Pass 4: Iftaħ il-flixxun bit-trab billi tagħfas 'l isfel sewwa fuq l-għatu u ddawru lejn ix-xellug (kontra l-arloġġ). Tużax il-prodott jekk il-flixxun ikun miksur, ikollu l-ħsara jew jekk is-sigill tas-sigurtà taħt l-għatu ikun miksur jew nieqes. **Tarmix** l-għatu.

Pass 5: Uża s-siringa għal dożaġġ orali biex tinjetta 14 ml eżatti ta' ilma ġol-flixxun (ara Figura 2). Minnufih, erġa' aghlaq il-flixxun bl-għatu billi tagħfas 'l isfel waqt li ddawwar l-għatu lejn il-lemin (skont l-arloġġ). Ħawwad il-flixxun sew għal 60 sekonda fid-direzzjonijiet kollha.

Aqleb il-flixxun ta' taħt fuq biex tiċčekkja jekk hemmx xi trab li wehel fuq ġewwa ġol-flixxun (ara Figura 3). Jekk għadek qed tara t-trab fil-flixxun, kompli ħawwad il-flixxun għal 15-il sekonda oħra sakemm ma tibqax tara t-trab fil-flixxun. **Thawwadx il-flixxun għal aktar minn 2 minuti b'kollox.** Jekk għadek qed tara t-trab fil-flixxun, staqsi għal flixxun ġdid.

Figura 2

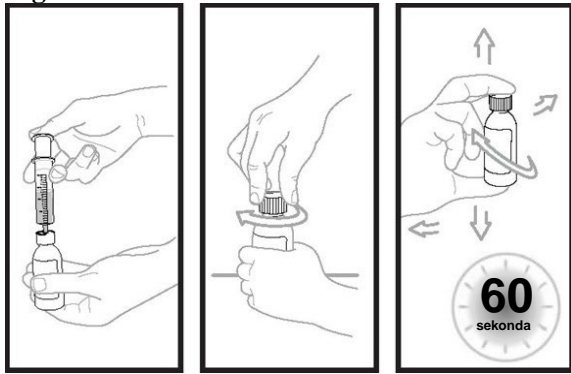
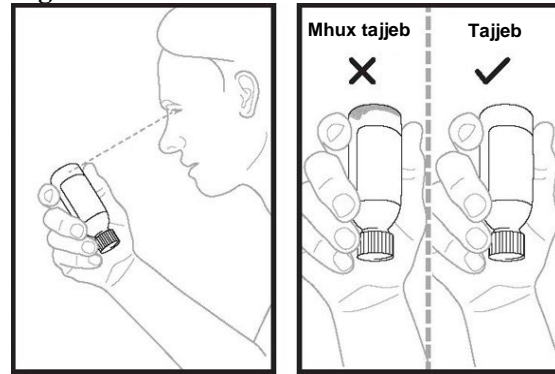


Figura 3



Pass 6: Erga' aqleb il-flixxun ta' taħt fuq u dawru għal 30 sekonda (ara Figura 4). Nehhi l-ghatu u ċċekkja li m'hemmx solidi mwahhlin fl-ghonq tal-flixxun. Jekk tara solidi fl-ghonq tal-flixxun xhin tneħhi l-ghatu, erga' aghlaq il-flixxun, aqleb il-flixxun ta' taħt fuq u dawru għal 15-il sekonda ohra. Ħalli l-flixxun joqgħod għal 60 sekonda biex thalli l-biċċa l-kbira tar-ragħwa titlaq. **Nota:** Jekk ikun hemm ragħwa fil-flixxun din tnaqqas l-ammont ta' Ojemda għas-suspensjoni orali.

Figura 4



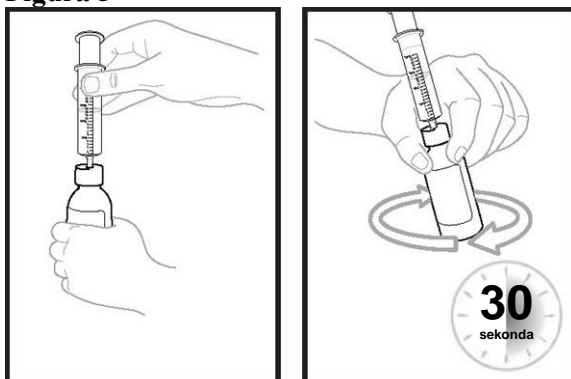
Pass 7: Dahħal l-adattatur tal-flixxun b'mod sod fil-flixxun billi timbotta sewwa ġol-parti ta' fuq tal-flixxun. It-tarf ta' fuq tal-adattatur tal-flixxun għandu jkun bi dritt il-parti ta' fuq tal-flixxun.

Tneħhix l-adattatur tal-flixxun wara li jkun dahal ġol-flixxun.

Pass 8: Iċċekkja d-doża preskritta f'millilitri (ml). Iġbed l-arja fis-siringa għal dożaġġ orali billi tiġbed il-plaġer 'il barra sakemm tintlaħaq id-doża preskritta.

Pass 9: Dahħal it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali ġol-adattatur tal-flixxun. It-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali għandu jidhol issikkat fit-toqba tal-adattatur tal-flixxun. Bis-siringa għal dożaġġ orali f'postha u waqt li żżomm il-flixxun fejn it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali jidhol fl-adattatur tal-flixxun, dawwar is-suspensjoni orali għal 30 sekonda (ara Figura 5).

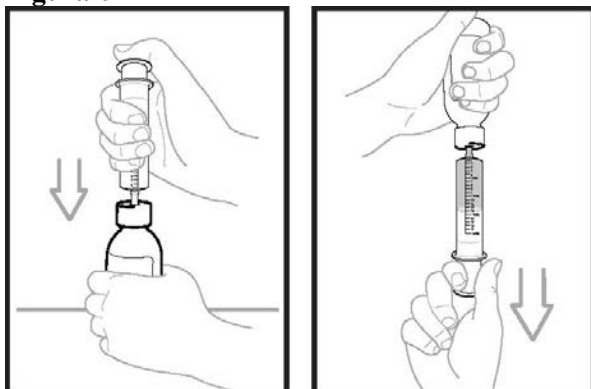
Figura 5



Pass 10: Injetta l-arja mis-siringa għal dożaġġ orali ġol-flixxun (ara Figura 6). Żomm is-siringa għal dożaġġ orali f'postha u aqleb il-flixxun ta' taħt fuq. Biex tkejjel id-doża preskritta, żomm it-tarf

tas-siringa għal dożaġġ orali jħares 'il fuq u iġbed il-plaġer sakemm il-parti ta' fuq tal-plaġer tiġi bi dritt id-doża preskritta f' millilitri.

Figura 6



Pass 11: Waqt li s-siringa tkun għadha mdaħħla għol-adattatur tal-flixxkun, neħhi kwalunkwe bużżieqa tal-arja fis-siringa għal dożaġġ orali billi timbotta Ojemda bil-mod lura fil-flixxkun u mbagħad terġa' tiġbed il-plaġer biex tiġbed id-doża preskritta tiegħek.

Irrepeti dan il-pass sakemm tara li fadal ftit jew li ma fadalx bżiejaq tal-arja jew jekk tiġbed id-doża l-ħażina fis-siringa għal dożaġġ orali. Uża biss sa 12 ml ta' Ojemda minn kull flixxkun ippreparat.

Pass 12: Ħalli t-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali għol-adattatur tal-flixxkun u b'attenzjoni aqleb il-flixxkun għal pożizzjoni wieqfa. Erga' poġġi l-flixxkun fuq wiċċ ċatt li qed taħdem fuqu. Ohroġ it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali bil-mod minn għol-adattatur tal-flixxkun billi tiġbed dritt 'il fuq bil-galbu.

Ojemda huwa lest biex jingħata.

Għoti bl-użu ta' siringa orali

Xhin is-suspensjoni tkun ippreparata, poġġi t-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali ġewwa l-ħalq bit-tarf imiss ma' waħda mill-ħaddejn u mbagħad imbotta l-medicina bil-mod fil-ħalq billi tagħfas il-plaġer 'l isfel.

Tagħfas il-plaġer bis-saħħa. Dan jista' jwassal biex il-pazjent jifga. Ħalli lit-tifel/tifla jibilgħu waqt li tkun qed tagħti Ojemda

Għoti bl-użu ta' tubu tat-tmiġh

Uża biss tubu tat-tmiġh b'daqs minimu ta' 12 French. Lahlah it-tubu tat-tmiġh skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur qabel ma tagħti s-suspensjoni. Uża siringa ENFit biex tiġbed s-suspensjoni mill-flixxkun u mbagħad imbotta s-suspensjoni fit-tubu tat-tmiġh b'adattatur ENFit. Fl-aħħar, lahlah it-tubu tat-tmiġh wara l-għoti skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur.

Jekk huma meħtieġa 2 fliexken biex tipprepara d-doża meħtieġa, irrepeti l-Passi 1 sa 12 u aġhti l-kumplement tad-doża minnufih. Aċċerta li tagħti d-doża sħiħa ta' Ojemda.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2025/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: JJ xahar SSSS

Data tal-aħħar tiġdid: JJ xahar SSSS

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkonfermati l-effikaċja u s-sigurtà ta' tovorafenib fit-trattament ta' pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar bi glijoma ta' grad baxx (LGG, low-grade glioma) pedjatrika li ġgħorr fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-rapport finali tal-istudju ta' fażi III randomised, bi grupp parallel u b'żewġ fergħat (FIREFLY-2) biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' tovorafenib bħala monoterapija kontra kimoterapija bħala standard ta' kura (SoC, standard of care) f'pazjenti bi glijoma ta' grad baxx pedjatrika li ġgħorr alterazzjoni tal-gene fibrosarkoma aċċellerata b'mod rapidu (RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma) attivanti li teħtieġ terapija sistemika tal-ewwel għażla.	30 ta' April 2032
L-MAH għandu jiġġenera <i>data</i> PK addizzjonali f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sentejn u jissottometti mudell PK tal-popolazzjoni aġġornat li jinkorpora din id- <i>data</i> , inkluż valutazzjoni tal-esponiment sistemiku u, jekk meħtieġ, rakkomandazzjonijiet dwar id-dożagġ riveduti għal dan is-sottogrupp ta' pazjenti.	30 ta' April 2032

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ojemda 100 mg pilloli miksija b'rita
tovorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' tovorafenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

16-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
24 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2025/001 16-il pillola miksija b'rita
EU/1/26/2025/002 20 pillola miksija b'rita
EU/1/26/2025/003 24 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ojemda 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ojemda 100 mg pilloli
tovorafenib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ojemda 25 mg/ml trab għal suspensjoni orali
tovorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Wara r-rikostituzzjoni, flixxun wiehed ta' suspensjoni orali jagħti 300 mg fi 12 ml ta' tovorafenib b'25 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni orali.

Fih flixxun wiehed, adattatur tal-flixxun wiehed, siringa għal dożagġ orali waħda.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Għal użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Uża fi żmien 15-il minuta mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2025/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ojemda 25 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ojemda 25 mg/ml trab għal suspensjoni orali
tovorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Wara r-rikostituzzjoni, flixxun wiehed ta' suspensjoni orali jagħti 300 mg fi 12 ml ta' tovorafenib b'25 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni orali.
Għal użu ta' darba.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ir-rikostituzzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża fi żmien 15-il minuta mir-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2025/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ojemda 100 mg pilloli miksija b'rita tovorafenib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li t-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jibdew jużaw din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.
- Din il-mediċina għet mogħtija lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett hija għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek – iżda fil-fuljett ser jingħad biss "it-tifel/tifla tiegħek".

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ojemda u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Ojemda
3. Kif għandek tagħti Ojemda
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ojemda
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ojemda u għalxiex jintuża

Ojemda fih is-sustanza attiva tovorafenib u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala inibituri tal-protein kinase.

Dan jintuża f'pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar biex jitratta glijoma ta' grad baxx pedjatrika. Dan huwa tip ta' tumur fil-moħħ li jifforma fiċ-ċelluli glijali li jappoġġjaw u jiproteġu ċ-ċelluli tan-nervituri fil-moħħ u s-sinns tad-dahar. Il-glijomi jingħataw grad minn 1 sa 4, li jindika kemm huma aggressivi ċ-ċelluli tat-tumur. Grad 1 u 2 huma meqjusa bħala glijomi ta' grad baxx.

Ojemda jintuża f'pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar, li t-tumur fil-moħħ tagħhom:

- għandu anomalija fil-gene BRAF (fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600), u;
- reġa' lura wara trattament preċedenti jew ma rrispondiex għal trattament preċedenti.

It-tabib ser jagħmel test biex jiżgura li Ojemda huwa tajjeb għat-tifel/tifla tiegħek qabel ma jinbeda t-trattament.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma taghti Ojemda

Taghtix Ojemda

- jekk it-tifel/tifla tiegħek huma allergiċi għal tovorafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma taghti Ojemda. It-tabib għandu bżonn ikun jaf jekk it-tifel/tifla tiegħek:

- għandhomx **problemi ta' fsada. Ojemda jista' jikkawża problemi ta' fsada, inkluż fsada fit-tumur.** L-użu ta' medicini li jipprevjenu d-demmm milli jagħqad, bħal antikoagulanti jew terapija kontra l-plejlits, jista' jżid ir-riskju ta' dawn il-problemi ta' fsada waqt it-trattament b'Ojemda. Jekk isehħu problemi ta' fsada, it-tabib jista' jwaqqaf, ikompli b'doża mnaqqsqa jew iwaqqaf it-trattament b'Ojemda b'mod permanenti abbażi tas-severità tagħhom. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw sintomi, li jinkludu:
 - fsada mill-imnieher;
 - ugiġh ta' ras;
 - sogħla bid-demmm jew emboli tad-demmm;
 - rimettar bid-demmm jew rimettar li jixbah il-fdalijiet tal-kafè użat;
 - ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran;
 - konfużjoni;
 - diskors ma jinftehimx;
 - sturdament;
 - dghufija
- għandhomx **problemi tal-ġilda.** Ojemda jista' jikkawża raxx, inkluż fotosensittività (kondizzjoni fejn il-ġilda ssir sensitiva ħafna għad-dawl tax-xemx jew forom oħra ta' dawl ultravjola u jistgħu jinharqu malajr). Għandek tipprova tevita li t-tifel/tifla tiegħek ikunu esposti direttament għax-xemx peress li dan jista' jwassal għal reazzjonijiet tal-ġilda. Uża miżuri ta' prekawzjoni bħal krema ta' protezzjoni mix-xemx (SPF ≥ 50), nuċċali tax-xemx u/jew ilbies protettiv waqt it-trattament b'Ojemda. It-tabib jista' jwaqqaf, inaqqas id-doża jew iwaqqaf it-trattament b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw sintomi li jinkludu
 - ponot fuq irqajja' tal-ġilda li jkunu bidlu l-kulur;
 - tqaxxir, hmura jew irritazzjoni tal-ġilda;
 - infafet;
 - raxx.

X'ser jiċċekkja t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel u waqt it-trattament

- It-tifel/tifla tiegħek ser isirulhom testijiet tad-demmm biex jiġi ċċekkjat kemm qed jahdem tajjeb il-fwied qabel ma jibdedu it-trattament, xahar wara li jibdedu u regolarment waqt it-trattament b'Ojemda. Dan għaliex Ojemda jista' jikkawża problemi fil-fwied. Jekk isehħ dan, it-tabib jista' jwaqqaf it-trattament għal ftit żmien jew b'mod permanenti jew inaqqas id-doża.
- It-tabib ser jimmonitorja t-tkabbir tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma jibdedu it-trattament, regolarment waqt it-trattament u ladarba t-trattament ikun twaqqaf. Dan għaliex Ojemda jista' jnaqqas ir-rata li biha jikbru t-tifel/tifla tiegħek.

Tfal iżgħar minn 6 xhur

Ojemda mhux rakkomandat li jintuża fi tfal iżgħar minn 6 xhur. Ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Ojemda

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi medicini oħra qabel ma jibdedu it-trattament b'Ojemda. Dan jinkludi medicini miksaba mingħajr ricetta.

Dan huwa importanti hafna peress li xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Ojemda jew jagħmluha aktar probabbli li t-tifel/tifla tiegħek ikollhom effetti sekondarji. Ojemda jista' jaffettwa wkoll kif jaħdmu xi medicini ohra.

- gemfibrozil, medicina użata biex tittratta livelli għoljin ta' kolesterol u xaħam fid-demem
- carbamazepine, medicina użata biex twaqqaf aċċessjonijiet
- tacrolimus: medicina użata biex trażżan is-sistema immunitarja ta' ġismek, jew twaqqaf lil ġismek milli jiċhad trapjant ta' organi
- sustanzi biex ma toħroġx tqila: jekk qed tuża kontraċettivi orali ormonali, trid tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli ta' barriera (ara Tqala, treddigh u fertilità)

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu xi waħda minn dawn il-medicini (jew jekk għandek xi dubju). It-tabib jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

Għalkemm din il-medicina ser tintuża primarjament fi tfal żgħar, tista' tintuża f'pazjenti akbar li jista' jkollhom it-tfal. Din is-sezzjoni hija mmirata lejn dawn il-pazjenti

- Jekk inti tqila, jew jekk taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier qabel tiehu din il-medicina. Ojemda jista' potenzjalment jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.
- Jekk inti toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, għid lit-tabib immedjatament. *Data* minn studji f'animali wriet li Ojemda jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

Jekk it-tifla tiegħek tista' toħroġ tqila, it-tabib ser jagħmel test qabel ma jibdew it-trattament b'Ojemda.

Kontraċezzjoni

Jekk it-tifla tiegħek tista' toħroġ tqila, hija trid tuża metodu affidabbli biex ma toħroġx tqila (kontraċezzjoni) waqt it-trattament b'Ojemda u għal mill-inqas 28 jum wara l-aħħar doża ta' Ojemda. Metodi biex ma toħroġx tqila li fihom ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew patches biex ma toħroġx tqila) jistgħu ma jaħdmux tajjeb waqt it-trattament b'Ojemda. Għandu jintuża metodu ta' barriera effettiv mhux ormonali biex ma toħroġx tqila (eż. kondom) biex jiġi evitat ir-riskju ta' tqala waqt li tkun qed tiehu Ojemda. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier.

Jekk it-tifel tiegħek jista' jkollu t-tfal, it-tifel tiegħek għandu juża metodu effettiv mhux ormonali biex is-sieħba ma toħroġx tqila (kontraċezzjoni) waqt it-trattament b'Ojemda u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' Ojemda.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Ojemda jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider. It-tifla tiegħek m'għandhiex tredda' waqt it-trattament u għal ġimagħtejn wara li jitwaqqaf it-trattament. Kellek lit-tabib dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija matul dan iż-żmien.

Fertilità

L-effetti ta' Ojemda fuq il-fertilità mhumiex magħrufa. Din il-medicina jista' potenzjalment ikollha impatt fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa u l-effetti jistgħu ma jkunux riversibbli. L-għażliet biex jitjiebu l-probabbiltajiet li t-tifel/tifla tiegħek ikollhom it-tfal fil-futur għandhom jiġu diskussi mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ojemda jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-hila tat-tifel/tifla tiegħek li jsuqu vettura, isuqu rota/scooter, jużaw magni jew jiehdu sehem f'attivitajiet ohra li jeħtieġu vigilanza. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi bil-vista jew iħossuhom għajjenin jew dgħajfa, jew il-livelli tal-enerġija tagħhom huma baxxi, għandhom jevitaw attivitajiet bħal dawn.

Deskrizzjonijiet ta' dawn l-effetti jistgħu jinstabu fis-sezzjoni 4.

Iddiskuti mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier jekk ikollok xi dubju dwar kwalunkwe haġa. Il-marda, is-sintomi u s-sitwazzjoni tat-trattament tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu wkoll jaffettwaw il-hila tagħhom li jieħdu sehem f'attivitajiet bhal dawn.

Ojemda fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola ta' 100 mg, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek taghti Ojemda

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar. Içcekkja mat-tabib jew mal-ispizjar jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek taghti

It-tabib ser jiddeciedi dwar id-doża t-tajba ta' Ojemda abbażi tad-daqs tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek, inkluż il-piż u t-tul tagħhom.

It-tabib jista' jiddeciedi li t-tifel/tifla tiegħek għandhom jingħataw doża aktar baxxa jekk ikollhom effetti sekondarji.

It-trattament ser ikompli sakemm it-tifel/tifla tiegħek jibbenefikaw minnu u ma jsehħ l-ebda effett sekondarju mhux aċċettabbli.

Kif ghandek taghtih

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jibilghu l-pilloli shaħ mal-ilma. Il-pilloli ma jridux jintmagħdu, jinqasmu jew jitfarrku. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ma jistgħux jibilghu l-pilloli, Ojemda huwa disponibbli wkoll bħala trab għal suspensjoni orali.

Agħti Ojemda darba fil-ġimgħa mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk taghti Ojemda aktar milli suppost

Jekk tajt wisq Ojemda, **itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier**. Jekk possibbli, urihom il-pakkett ta' Ojemda u dan il-fuljett.

Jekk tinsa taghti Ojemda

- Jekk id-doża fil-ġimgħa ta' Ojemda tiġi ttardjata bi 3 ijiem jew inqas, agħtiha malli tiftakar. Agħti d-doża li jmiss lit-tifel/tifla tiegħek fil-jum skedat regolari li jmiss.
- Jekk id-doża ta' Ojemda tiġi ttardjata b'aktar minn 3 ijiem, aqbiżha u agħti d-doża li jmiss lit-tifel/tifla tiegħek fil-jum skedat regolari li jmiss.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jirremettu wara li jieħdu Ojemda

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jirremettu immedjatament wara li jieħdu Ojemda, erga' agħti d-doża lit-tifel/tifla tiegħek. Jekk ghandek dubju dwar jekk ghandekx taghti doża oħra, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf taghti Ojemda

Agħti Ojemda sakemm jirrakkomanda t-tabib. Tiqafx sakemm it-tabib ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf uża din il-mediċina u fittex attenzjoni medika urġenti jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- Fsada severa, bħal fsada mill-immieher li ma tiqafx.
- Sinjali ta' fsada minhabba t-tumur, bħal tingiż f'daqqa, dgħufija, tnevmim jew uġiġħ ta' ras f'daqqa u sever, dardir jew rimettar, konfużjoni jew diskors ma jinftehimx.
- Raxx, raxx jixbah l-akne, tqaxxir, hmura tal-ġilda jew irritazzjoni, ponot jew papuli żgħar, infafet. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' raxxijiet serji fuq il-ġilda.
- Ħruq mix-xemx wara esponiment għax-xemx. Huwa rakkomandat li tuża miżuri ta' prekawżjoni kontra l-esponiment għad-dawl, bħall-użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (SPF ≥ 50), nuċċali tax-xemx, u/jew ilbies protettiv.

Effetti sekondarji possibbli ohra

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Bidliet fil-kulur tax-xagħar
- Għeja
- Livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jistgħu jikkawżaw għeja u ġilda pallida (anemija)
- Żieda fil-livell ta' enzimi (żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm), enzima li tintreħa fid-demmm meta jkun hemm ħsara f'muskolu
- Rimettar
- Livelli baxxi ta' phosphate fid-demmm (ipofosfatemija)
- Uġiġħ ta' ras
- Ġilda xotta
- Deni
- Jikbru bil-mod (ittardjar fit-tkabbir)
- Akne
- Żieda fil-livelli tal-enzimi li jinsabu fil-fwied tat-tifel/tifla tiegħek (żieda fl-aspartate aminotransferase)
- Żieda fil-livelli tal-enzimi (żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm) li tista' turi li t-tifel/tifla tiegħek għandhom xi tip ta' ħsara fit-tessuti
- Dardir (nawsja)
- Stitikezza
- Infezzjoni fl-immieher u fil-grizmejn (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- Nefha (edima)
- Infezzjoni fil-ġilda taħt id-dwiefer (paronikja)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ fiż-żaqq (uġiġħ addominali)
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm (ipokalimja)
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-ħalq (stomatite)
- Ħakk fil-ġilda
- Dijarea
- Telf ta' piż (tnaqqis fil-piż)
- Żieda fil-livelli tal-enzimi li jinsabu fil-fwied tat-tifel/tifla tiegħek (żieda fl-alanine aminotransferase)
- Uġiġħ fir-riglejn u fid-dirgħajn (uġiġħ fl-estremittajiet)
- Bidliet fil-kulur tal-ġilda
- Telf ta' xagħar (alopeċja)
- Uġiġħ fil-muskoli (mijaġġa)
- Tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti, tip ta' ċellula bajda tad-demmm
- Żieda fil-livelli ta' prodott tat-tkissir ta' ċelluli ħomor tad-demmm (żieda fil-bilirubina fid-demmm)
- Livelli baxxi ta' albumina fid-demmm (ipoalbuminemija)
- Livelli baxxi ta' sodium fid-demmm (iponatremija)

- Uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- Infezzjoni virali
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demem
- Ħmura tal-ġilda (fwawar)

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Żieda fl-ġhadd ta' esinofili, tip ta' ċellula bajda tad-demem
- Infjammazzjoni tat-truf tal-kappell tal-ġhajn (blefarite)
- Ġhajn xotta

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ojemda

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-fojl tal-folja u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew għandu sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ojemda

- Is-sustanza attiva hi tovorafenib. Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' tovorafenib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: silica, colloidal anhydrous, copovidone, croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.
Il-kisja b'rita: hypromellose, macrogol, titanium dioxide, iron oxide isfar, iron oxide aħmar.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kif jidher Ojemda u l-kontenut tal-pakkett

Ojemda 100 mg pilloli huma pilloli miksija b'rita orangjo, ovali, imnaqqxa b'"100" fuq naħa waħda u "D101" fuq in-naħa l-oħra. Huma pprovduti f'folji ta' 4, 5 jew 6 pilloli miksija b'rita. Kull kartuna fiha 16, 20 jew 24 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ipsen Pharma
 70 rue Balard
 75015 Paris
 Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ojemda 25 mg/ml trab għal suspensjoni orali tovorafenib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li t-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jibdeu jużaw din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.
- Din il-mediċina għet mogħtija lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett hija għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek – iżda fil-fuljett ser jingħad biss "it-tifel/tifla tiegħek".

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ojemda u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Ojemda
3. Kif għandek tagħti Ojemda
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ojemda
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ojemda u għalxiex jintuża

Ojemda fih is-sustanza attiva tovorafenib u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala inibituri tal-protein kinase.

Dan jintuża f'pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar biex jittratta glijoma ta' grad baxx pedjatrika. Dan huwa tip ta' tumor fil-moħħ li jiffirma fiċ-ċelluli glijali li jappoġġjaw u jiproteġu ċ-ċelluli tan-nervituri fil-moħħ u s-sinns tad-dahar. Il-glijomi jingħataw grad minn 1 sa 4, li jindika kemm huma aggressivi ċ-ċelluli tat-tumor. Grad 1 u 2 huma meqjusa bħala glijomi ta' grad baxx.

Ojemda jintuża f'pazjenti b'età ta' 6 xhur jew aktar li t-tumor fil-moħħ tagħhom:

- għandu anomalija fil-gene BRAF (fużjoni jew arrangament mill-ġdid ta' BRAF, jew mutazzjoni BRAF V600), u;
- reġa' lura wara trattament preċedenti jew ma rrispondiex għal trattament preċedenti.

It-tabib ser jagħmel test biex jiżgura li Ojemda huwa tajjeb għat-tifel/tifla tiegħek qabel ma jinbeda t-trattament.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma taghti Ojemda

Taghtix Ojemda

- jekk it-tifel/tifla tiegħek huma allergiċi għal tovorafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma taghti Ojemda. It-tabib għandu bżonn ikun jaf jekk it-tifel/tifla tiegħek:

- għandhomx **problemi ta' fsada. Ojemda jista' jikkawża problemi ta' fsada, inkluż fsada fit-tumur.** L-użu ta' medicini li jipprevjenu d-demmm milli jagħqad, bħal antikoagulanti jew terapija kontra l-plejlits, jista' jżid ir-riskju ta' dawn il-problemi ta' fsada waqt it-trattament b'Ojemda. Jekk isehhu problemi ta' fsada, it-tabib jista' jwaqqaf, ikompli b'doża mnaqqsqa jew iwaqqaf it-trattament b'Ojemda b'mod permanenti abbażi tas-severità tagħhom. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw sintomi, li jinkludu
 - fsada mill-immieher;
 - ugiġh ta' ras;
 - sogħla bid-demmm jew emboli tad-demmm;
 - rimettar bid-demmm jew rimettar li jixbah il-fdalijiet tal-kafè użat;
 - ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran;
 - konfużjoni;
 - diskors ma jinftehimx;
 - sturdament;
 - dghufija.
- għandhomx **problemi tal-ġilda.** Ojemda jista' jikkawża raxx, inkluż fotosensittività (kondizzjoni fejn il-ġilda ssir sensitiva ħafna għad-dawl tax-xemx jew forom oħra ta' dawl ultravjola u jistgħu jinharqu malajr). Għandek tipprova tevita li t-tifel/tifla tiegħek ikunu esposti direttament għax-xemx peress li dan jista' jwassal għal reazzjonijiet tal-ġilda. Uża miżuri ta' prekawzjoni bħal krema ta' protezzjoni mix-xemx (SPF ≥ 50), nuċċali tax-xemx u/jew ilbies protettiv waqt it-trattament b'Ojemda. It-tabib jista' jwaqqaf, inaqqas id-doża jew iwaqqaf it-trattament b'mod permanenti abbażi tas-severità tar-reazzjoni. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw sintomi li jinkludu
 - ponot fuq irqajja' tal-ġilda li jkunu bidlu l-kulur;
 - tqaxxir, hmura jew irritazzjoni tal-ġilda;
 - infafet;
 - raxx.

X'ser jiċċekkja t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel u waqt it-trattament

- It-tifel/tifla tiegħek ser isirulhom testijiet tad-demmm biex jiġi ċċekkjat kemm qed jahdem tajjeb il-fwied qabel ma jibdedu it-trattament, xahar wara li jibdedu u regolament waqt it-trattament b'Ojemda. Dan għaliex Ojemda jista' jikkawża problemi fil-fwied. Jekk isehh dan, it-tabib jista' jwaqqaf it-trattament għal ftit żmien jew b'mod permanenti jew inaqqas id-doża.
- It-tabib ser jimmonitorja t-tkabbir tat-tifel/tifla tiegħek qabel ma jibdedu it-trattament, regolament waqt it-trattament u ladarba t-trattament ikun twaqqaf. Dan għaliex Ojemda jista' jnaqqas ir-rata li biha jikbru t-tifel/tifla tiegħek.

Tfal iżgħar minn 6 xhur

Ojemda mhux rakkomandat li jintuża fi tfal iżgħar minn 6 xhur. Ma giex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Ojemda

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi medicini oħra qabel ma jibdedu it-trattament b'Ojemda. Dan jinkludi medicini miksuba mingħajr ricetta.

Dan huwa importanti hafna peress li xi medicini jistgħu jaffettwaw kif jahdem Ojemda jew jagħmluha aktar probabbli li t-tifel/tifla tiegħek ikollhom effetti sekondarji. Ojemda jista' jaffettwa wkoll kif jahdmu xi medicini ohra.

- gemfibrozil, medicina uzata biex tittratta livelli għoljin ta' kolesterol u xaħam fid-demm
- carbamazepine, medicina uzata biex twaqqaf aċċessjonijiet
- tacrolimus: medicina uzata biex trażżan is-sistema immunitarja ta' ġismek, jew twaqqaf lil ġismek milli jiċhad trapjant ta' organi
- sustanzi biex ma toħroġx tqila: jekk qed tuża kontraċettivi orali ormonali, trid tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli ta' barriera (ara Tqala, treddigh u fertilità)

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu xi waħda minn dawn il-medicini (jew jekk għandek xi dubju). It-tabib jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

Għalkemm din il-medicina ser tintuża primarjament fi tfal żgħar, tista' tintuża f'pazjenti akbar li jista' jkollhom it-tfal. Din is-sezzjoni hija mmirata lejn dawn il-pazjenti

- Jekk inti tqila, jew jekk taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier qabel tiehu din il-medicina. Ojemda jista' potenzjalment jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.
- Jekk inti toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, għid lit-tabib immedjatament. *Data* minn studji f'animali wriet li Ojemda jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf.

Jekk it-tifla tiegħek tista' toħroġ tqila, it-tabib ser jagħmel test qabel ma jibdew it-trattament b'Ojemda.

Kontraċezzjoni

Jekk it-tifla tiegħek tista' toħroġ tqila, hija trid tuża metodu affidabbli biex ma toħroġx tqila (kontraċezzjoni) waqt it-trattament b'Ojemda u għal mill-inqas 28 jum wara l-aħħar doża ta' Ojemda. Metodi biex ma toħroġx tqila li fihom ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew patches biex ma toħroġx tqila) jistgħu ma jahdmux tajjeb waqt it-trattament b'Ojemda. Għandu jintuża metodu ta' barriera effettiv mhux ormonali biex ma toħroġx tqila (eż. kondom) biex jiġi evitat ir-riskju ta' tqala waqt li tkun qed tiehu Ojemda. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier.

Jekk it-tifel tiegħek jista' jkollu t-tfal, it-tifel tiegħek għandu juża metodu effettiv mhux ormonali biex is-sieħba ma toħroġx tqila (kontraċezzjoni) waqt it-trattament b'Ojemda u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' Ojemda.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Ojemda jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider. It-tifla tiegħek m'għandhiex tredda' waqt it-trattament u għal ġimagħtejn wara li jitwaqqaf it-trattament. Kellim lit-tabib dwar l-aħjar mod kif titma' lit-tarbija matul dan iż-żmien.

Fertilità

L-effetti ta' Ojemda fuq il-fertilità mhumiex magħrufa. Din il-medicina jista' potenzjalment ikollha impatt fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa u l-effetti jistgħu ma jkunux riversibbli. L-għażliet biex jitjiebu l-probabbiltajiet li t-tifel/tifla tiegħek ikollhom it-tfal fil-futur għandhom jiġu diskussi mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ojemda jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-hila tat-tifel/tifla tiegħek li jsuqu vettura, isuqu rota/scooter, jużaw magni jew jiehdu sehem f'attivitajiet ohra li jeħtieġu vigilanza. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi bil-vista jew iħossuhom għajjenin jew dgħajfa, jew il-livelli tal-enerġija tagħhom huma baxxi, għandhom jevitaw attivitajiet bħal dawn.

Deskrizzjonijiet ta' dawn l-effetti jistgħu jinstabu fis-sezzjoni 4.

Iddiskuti mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier jekk ikollok xi dubju dwar kwalunkwe haġa. Il-marda, is-sintomi u s-sitwazzjoni tat-trattament tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu wkoll jaffettwaw il-hila tagħhom li jieħdu sehem f'attivitajiet bħal dawn.

Ojemda fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull flixkun ta' trab għal suspensjoni orali, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tagħti Ojemda

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar. Içcekkja mat-tabib jew mal-ispizjar jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tagħti

It-tabib ser jiddeciedi dwar id-doża t-tajba ta' Ojemda abbażi tad-daqs tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek, inkluż il-piż u t-tul tagħhom.

It-tabib jista' jiddeciedi li t-tifel/tifla tiegħek għandhom jingħataw doża aktar baxxa jekk ikollhom effetti sekondarji.

It-trattament ser ikompli sakemm it-tifel/tifla tiegħek jibbenefikaw minnu u ma jsehħ l-ebda effett sekondarju mhux aċċettabbli.

Kif għandek tagħtih

Jekk jogħġbok aqra l-Istruzzjonijiet għall-Użu fi tmiem dan il-fuljett għad-dettalji dwar kif tipprepara u tagħti t-trab għal suspensjoni orali.

Agħti Ojemda darba fil-ġimgħa mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tagħti Ojemda aktar milli suppost

Jekk tajt wisq Ojemda, **itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier**. Jekk possibbli, urihom il-pakkett ta' Ojemda u dan il-fuljett.

Jekk tinsa tagħti Ojemda

- Jekk id-doża fil-ġimgħa ta' Ojemda tiġi ttardjata bi 3 ijiem jew inqas agħtiha malli tiftakar. Agħti d-doża li jmiss lit-tifel/tifla tiegħek fil-jum skedat regolari li jmiss.
- Jekk id-doża ta' Ojemda tiġi ttardjata b'aktar minn 3 ijiem, aqbiżha u agħti d-doża li jmiss lit-tifel/tifla tiegħek fil-jum skedat regolari li jmiss.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jirremettu wara li jieħdu Ojemda

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jirremettu immedjatament wara li jieħdu Ojemda, erġa' agħti d-doża lit-tifel/tifla tiegħek. Jekk għandek dubju dwar jekk għandekx tagħti doża oħra, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tagħti Ojemda

Agħti Ojemda sakemm jirrakkomanda t-tabib. Tiqafx sakemm it-tabib ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf uża din il-mediċina u fittex attenzjoni medika urġenti jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- Fsada severa, bħal fsada mill-immieher li ma tiqafx.
- Sinjali ta' fsada minhabba t-tumur, bħal tingiż f'daqqa, dgħufija, tneħħim jew uġiġħ ta' ras f'daqqa u sever, dardir jew rimettar, konfużjoni jew diskors ma jinftehimx.
- Raxx, raxx jixbah l-akne, tqaxxir, hmura tal-ġilda jew irritazzjoni, ponot jew papuli żgħar, infafet. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' raxxijiet serji fuq il-ġilda.
- Ħruq mix-xemx wara esponiment għax-xemx. Huwa rakkomandat li tuża miżuri ta' prekawżjoni kontra l-esponiment għad-dawl bħall-użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (SPF \geq 50), nuċċali tax-xemx, u/jew ilbies protettiv.

Effetti sekondarji possibbli ohra

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Bidliet fil-kulur tax-xagħar
- Għeja
- Livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jistgħu jikkawżaw għeja u ġilda pallida (anemija)
- Żieda fil-livell ta' enzimi (żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm), enzima li tintreħa fid-demmm meta jkun hemm ħsara f'muskolu
- Rimettar
- Livelli baxxi ta' phosphate fid-demmm (ipofosfatemija)
- Uġiġħ ta' ras
- Ġilda xotta
- Deni
- Jikbru bil-mod (ittardjar fit-tkabbir)
- Akne
- Żieda fil-livelli tal-enzimi li jinsabu fil-fwied tat-tifel/tifla tiegħek (żieda fl-aspartate aminotransferase)
- Żieda fil-livelli tal-enzimi (żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demmm) li tista' turi li t-tifel/tifla tiegħek għandhom xi tip ta' ħsara fit-tessuti
- Dardir (nawsja)
- Stitikezza
- Infezzjoni fl-immieher u fil-grizmejn (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- Nefha (edima)
- Infezzjoni fil-ġilda taħt id-dwiefer (paronikja)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ fiż-żaqq (uġiġħ addominali)
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm (ipokalimja)
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-ħalq (stomatite)
- Ħakk fil-ġilda
- Dijarea
- Telf ta' piż (tnaqqis fil-piż)
- Żieda fil-livelli tal-enzimi li jinsabu fil-fwied tat-tifel/tifla tiegħek (żieda fl-alanine aminotransferase)
- Uġiġħ fir-riglejn u fid-dirgħajn (uġiġħ fl-estremittajiet)
- Bidliet fil-kulur tal-ġilda
- Telf ta' xagħar (alopeċja)
- Uġiġħ fil-muskoli (mijalgja)
- Tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti, tip ta' ċellula bajda tad-demmm
- Żieda fil-livelli ta' prodott tat-tkissir ta' ċelluli ħomor tad-demmm (żieda fil-bilirubina fid-demmm)
- Livelli baxxi ta' albumina fid-demmm (ipoalbuminemija)
- Livelli baxxi ta' sodium fid-demmm (iponatremija)

- Uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- Infezzjoni virali
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Ħmura tal-ġilda (fwawar)

Komuni (*jistġhu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Żieda fl-ġhadd ta' esinofili, tip ta' ċellula bajda tad-demmm
- Infjammazzjoni tat-truf tal-kappell tal-ġhajn (blefarite)
- Ġhajn xotta

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tieġhek ikollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ojemda

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixxkun u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali. Is-suspensjoni trid tintuża fi żmien 15-il minuta wara r-rikostituzzjoni.

Tużax din il-medicina jekk is-siġill tas-sigurtà taħt l-ġhatu tal-flixxkun ikun miksur jew nieqes.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew għandu sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieġhek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ojemda

- Is-sustanza attiva hi tovorafenib. Flixxkun wiehed fih 300 mg ta' tovorafenib. Wara r-rikostituzzjoni, flixxkun wiehed ta' suspensjoni orali jagħti 12 ml ta' tovorafenib b'konċentrazzjoni ta' 25 mg/ml.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: copovidone, cellulose microcrystalline, mannitol (E421) sodium lauril sulfate, simeticone, maltodextrin, silica, colloidal anhydrous, trab tas-sucralose, togħma artifiċjali tal-frawli (li fiha maltodextrin, triacetin, togħma artifiċjali).

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull flixxkun, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

Kif jidher Ojemda u l-kontenut tal-pakkett

Ojemda trab għal suspensjoni orali 25 mg/ml huwa trab abjad għal off-white fi flixxkun tal-ħġieġ ċar, ippakkjat flimkien ma' adattatur tal-flixxkun li jingħafas 'il ġewwa u siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml. Kull ml ta' Ojemda trab għal suspensjoni orali b'togħma tal-frawli rikostitwit fih 25 mg ta' tovorafenib. Wara r-rikostituzzjoni, flixxkun wiehed ta' suspensjoni orali jagħti 300 mg fi 12 ml ta' tovorafenib b'25 mg/ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

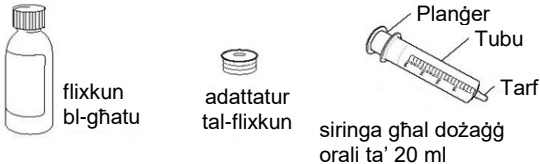
Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>

ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU

L-ewwel aqra l-fuljett qabel ma taqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu.

Dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu fihom informazzjoni importanti dwar kif tipprepara, tkejjel u taġġti doża ta' Ojemda 25 mg/ml trab għal suspensjoni orali.

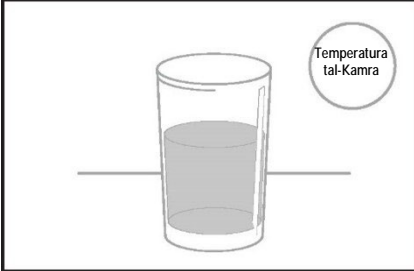
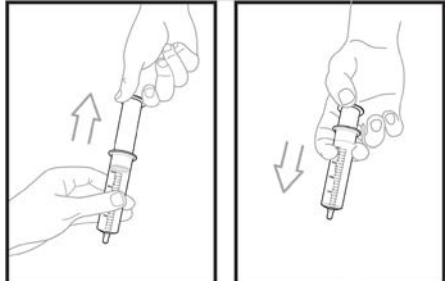
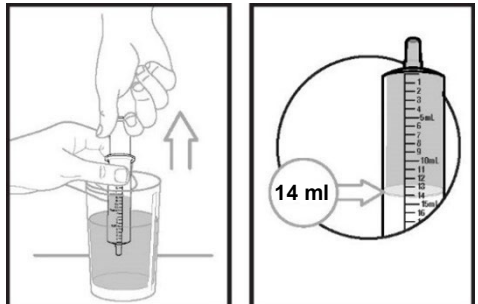
- Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu b'attenzjoni qabel ma tipprepara, tkejjel u taġġti doża ta' Ojemda għall-ewwel darba, u kull darba li tikseb pakkett għdid peress li jista' jkun fih informazzjoni għdida. Din l-informazzjoni ma tihux post il-fatt li titkellem mat-tabib dwar it-trattament mediku jew il-kondizzjoni tat-tifel/tifla tiegħek.
- It-tabib jew l-ispizjar għandhom juruk kif tipprepara, tkejjel u taġġti doża ta' Ojemda b'mod tajjeb. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jekk għandek xi mistoqsijiet.
- Agħti Ojemda eżatt kif jgħidlek it-tabib tiegħek.
- Inti ser tirċievi Ojemda f'kaxxa li fiha flixxun bit-trab, siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml u adattatur tal-flixxun. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'għandek xi wiehed jew aktar minn dawn l-oġġetti.
- Il-flixxun huwa magħmul mill-ħġieġ. Tużax il-flixxun jekk ikun miksur jew ikollu l-ħsara. Tużax Ojemda jekk is-sigill tas-sigurtà taħt l-għatu ikun miksur jew nieqes. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar għal flixxun għdid.
- Tużax Ojemda wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-flixxun u l-kaxxa wara EXP. Ikkuntattja lill-ispizjar tiegħek jekk id-data ta' meta jiskadi tkun għaddiet.
- Uża biss ilma ta' temperatura ambjentali biex tipprepara Ojemda.
- Kull doża **trid tingħata fi żmien 15-il minuta** wara li tkun giet ippreparata l-medicina.
- Kull flixxun, adattatur tal-flixxun u siringa ta' Ojemda huma **għal użu ta' darba biss**.
- Żomm il-flixxun, l-adattatur tal-flixxun u s-siringa fejn ma jintlaħqux mit-tfal.

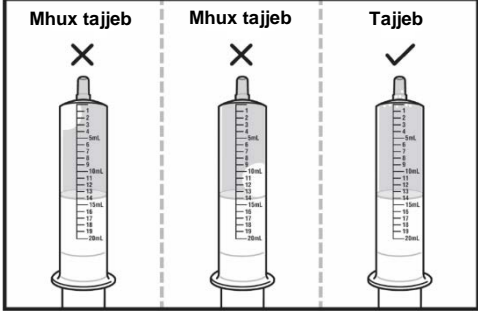
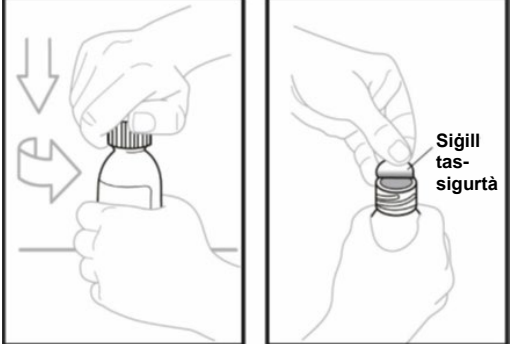
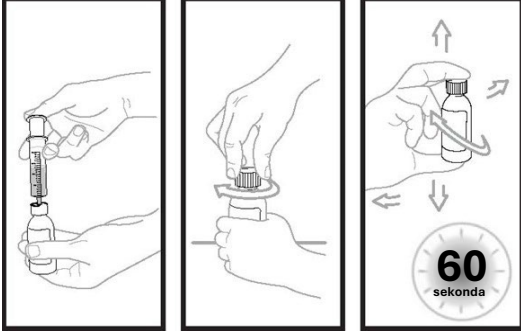
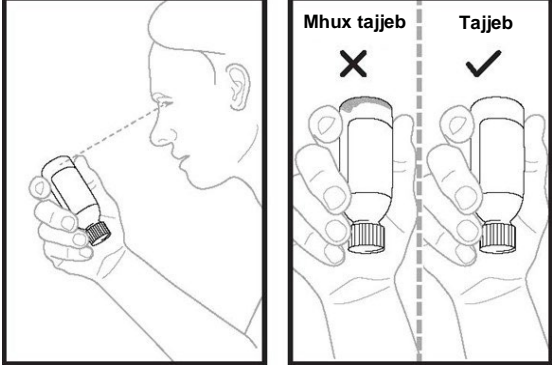
Ipprepara l-provvisti li ġejjin:	
Inklużi fil-kaxxa: 	Mhux inklużi fil-kaxxa: <ul style="list-style-type: none"> • tazza vojta nadifa waħda • ilma ta' temperatura ambjentali (15 sa 30°C) • siringa ENFit u adattatur ENFit (jekk qed tieħu jew tagħti Ojemda trab għal suspensjoni orali permezz ta' tubu tat-tmigh)





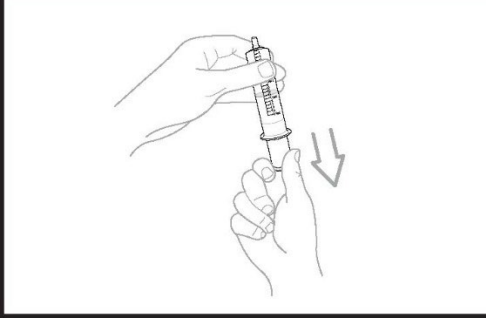
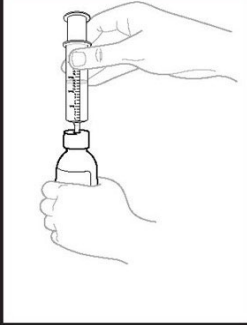
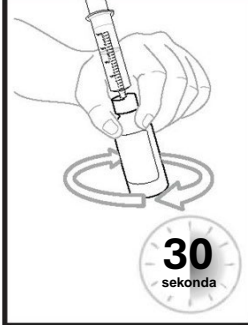
Dejjem uża s-siringa għal dożaġġ orali pprovduta biex tiżgura li tkejjel id-doża preskritta tiegħek b'mod tajjeb. Is-siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml hija mmarkata biex tgħinek tkejjel id-doża preskritta ta' Ojemda b'mod tajjeb. It-tubu tas-siringa għal dożaġġ orali għandu l-marki f'millilitri (ml).

Nota: Id-doża preskritta ta' Ojemda tista' teħtieġ li jiġu ppreparati 2 fliexken tat-trab. Jekk huma meħtieġa 2 fliexken:

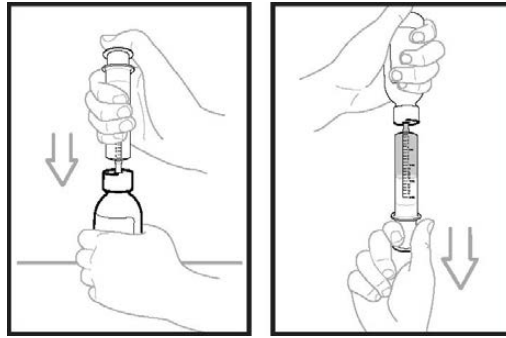
- dejjem žid 14 ml eżatti ta' ilma ta' temperatura ambjentali ma' kull flixxun, u
- ipprepara u aġhti d-doża ta' Ojemda mill-ewwel flixxun, u mbagħad irrepeti l-istess passi biex tipprepara u tagħti d-doża ta' Ojemda mit-tieni flixxun.
- Ojemda jista' jingħata mill-halq bl-użu tas-siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml, jew permezz ta' tubu tat-tmigh b'daq **minimu** ta' 12 French bl-użu ta' siringa ENFit.
 - Jekk qed tagħti Ojemda **mill-halq**, imxi mas-Sezzjoni A, **Passi 1 sa 19**.
 - Jekk qed tagħti Ojemda **permezz ta' tubu tat-tmigh**, imxi mas-Sezzjoni B, **Passi 20 sa 25**.

SEZZJONI A: GHOTI PERMEZZ TA' SIRINGA ORALI	
Pass 1. Aħsel u xxotta jdejnk qabel ma tipprepara, tkejjel u tagħti doża ta' Ojemda.	
Pass 2. Poġġi l-provvisti tiegħek fuq wiċċ nadif u ċatt li ser taħdem fuqu.	
Pass 3. Imla tazza sa nofsha b'ilma ta' temperatura ambjentali (madwar 15°C sa 30°C). Tużax ilma kiesaħ.	
Pass 4. Nehhi l-arja minn ġos-siringa għal dożaġġ orali. Iġbed il-plaġer tas-siringa għal dożaġġ orali sat-tarf nett u mbagħad imbotta l-plaġer lura fis-siringa għal dożaġġ orali sa ġewwa nett. Dan ser jgħin biex titneħħa l-arja kollha li hemm ġewwa.	
Pass 5. Poġġi t-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali fl-ilma. Iġbed il-plaġer biex tiġbed l-ilma għal ġos-siringa għal dożaġġ orali sal-marka ta' 14 ml.	

<p>Pass 6. Nehhi s-siringa għal dożaġġ orali mit-tazza. Dawwar it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali 'l fuq u ċċekkja hemmx b'zieqa tal-arja.</p> <p>Jekk jidhru b'zieqa tal-arja kbar fis-siringa għal dożaġġ orali, imbotta l-ilma lura għot-tazza u mbaġhad erga' iġbed il-planger biex tiġbed l-ilma sal-marka ta' 14 ml.</p> <p>Irrepeti l-Pass 6 sakemm ma jkun hemm l-ebda bużżeqa tal-arja kbira. Ma jimpurtax li jkun hemm b'zieqa tal-arja żgħar.</p> <p>Poġġi s-siringa għal dożaġġ orali fil-ġenb.</p>	
<p>Pass 7. Iftaħ il-flixxun bit-trab billi tagħfas 'l isfel sewwa fuq l-għatu u ddawru lejn ix-xellug (kontra l-arloġġ).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tarmix l-għatu. • Nehhi s-Sigill tas-sigurtà. <p>Tużax il-flixxun bit-trab jekk is-sigill tas-sigurtà taħt l-għatu ikun miksur jew nieqes. Ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar jekk is-sigill tas-sigurtà ikun miksur.</p>	
<p>Pass 8. Daħhal it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali fil-fetha tal-flixxun. Aghfas il-planger u injetta 14 ml eżatti ta' ilma fil-flixxun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nehhi t-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali żvojtata minn gol-flixxun u poġġiha fil-ġenb. • Minnufih, erga' aghlaq il-flixxun bl-għatu billi tagħfas 'l isfel waqt li ddawwar l-għatu lejn il-lemin (skont l-arloġġ). • Ħawwad il-flixxun sew għal 60 sekonda fid-direzzjonijiet kollha. 	
<p>Pass 9: Aqleb il-flixxun ta' taħt fuq biex tiċċekkja jekk hemmx xi trab li wehel gol-flixxun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jekk għadek qed tara t-trab fil-flixxun, kompli hawwad il-flixxun għal 15-il sekonda oħra sakemm ma tibqax tara t-trab fil-flixxun. • Thawwadx il-flixxun għal aktar minn 2 minuti b'kollox. • Iċċekkja l-flixxun biex tiżgura li m'għadu jidher l-ebda trab. • Jekk għadek qed tara t-trab fil-flixxun, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar u staqsi għal flixxun ġdid. 	

<p>Pass 10. Erga' aqleb il-flixxun ta' taht fuq u dawru ghal 30 sekonda.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poġġi l-flixxun fuq wiċċ ċatt u nadif li ser taħdem fuqu. • Nehhi l-għatu u ċċekkja li m'hemmxi solidi mwahhlin fl-għonq tal-flixxun. • Jekk tara solidi fl-għonq tal-flixxun, erga' aghlaq il-flixxun, aqleb il-flixxun ta' taht fuq u dawru ghal 15-il sekonda oħra. • Ħalli l-flixxun joqġhod ghal 60 sekonda biex tħalli l-biċċa l-kbira tar-rahwa titlaq. <p>Nota: Jekk ikun hemm ragħwa fil-flixxun din ser tnaqqas l-ammont ta' Ojemda għas-suspensjoni orali.</p>	 
<p>Pass 11. Iftaħ il-flixxun billi tagħfas 'l isfel sewwa fuq l-għatu u ddawru lejn ix-xellug (kontra l-arloġġ). Tarmix l-għatu. Dahhal l-adattatur tal-flixxun b'mod sod fil-flixxun billi timbotta sewwa ġol-parti ta' fuq tal-flixxun. It-tarf ta' fuq tal-adattatur tal-flixxun għandu jkun bi dritt il-parti ta' fuq tal-flixxun.</p> <p>Tnehhix l-adattatur tal-flixxun wara li jkun dahal ġol-flixxun.</p>	 
<p>Pass 12. Iċċekkja d-doża f'millilitri (ml) kif preskritta mit-tabib tiegħek. Erga' aqbad is-siringa għal dożaġġ orali. Kull marka fuq is-siringa għal dożaġġ orali hija ekwivalenti għal 1 ml. Iġbed l-arja fis-siringa għal dożaġġ orali billi tiġbed il-plaġer 'il barra sad-doża preskritta. Pereżempju, jekk id-doża preskritta hija ta' 12 ml, trid tiġbed is-siringa għal dożaġġ orali billi tiġbed il-plaġer sal-marka ta' 12 ml.</p>	
<p>Pass 13. Dahhal it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali ġol-adattatur tal-flixxun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • It-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali għandu jidhol issikkat fit-toqba tal-adattatur tal-flixxun. • Żomm is-siringa għal dożaġġ orali mwahhla mal-flixxun. Bis-siringa għal dożaġġ orali f'postha u waqt li żżomm il-flixxun fejn it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali jidhol fl-adattatur tal-flixxun, dawwar is-suspensjoni orali għal 30 sekonda. 	 

Pass 14. Injetta l-arja mis-siringa għal dożaġġ orali ġol-flixxkun. Żomm is-siringa għal dożaġġ orali f' postha u aqleb il-flixxkun ta' taħt fuq. Biex tkejjel id-doża preskritta, żomm it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali jħares 'il fuq u iġbed il-plaġer sakemm il-parti ta' fuq tal-plaġer tiġi bi dritt id-doża preskritta f' millilitri.

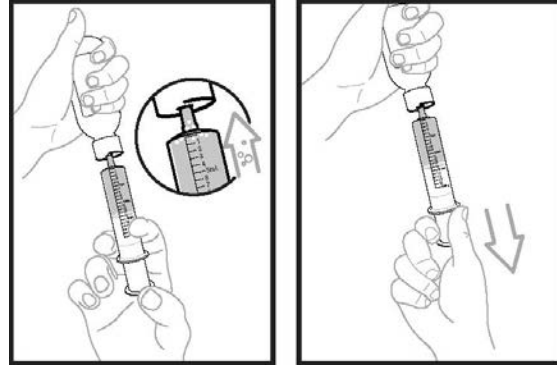


Pass 15. Waqt li s-siringa tkun għadha ġol-flixxkun, neħhi kwalunkwe bużżieqa tal-arja fis-siringa għal dożaġġ orali billi timbotta Ojemda bil-mod lura fil-flixxkun u mbaġhad terġa' tiġbed il-plaġer biex tiġbed id-doża preskritta tiegħek.

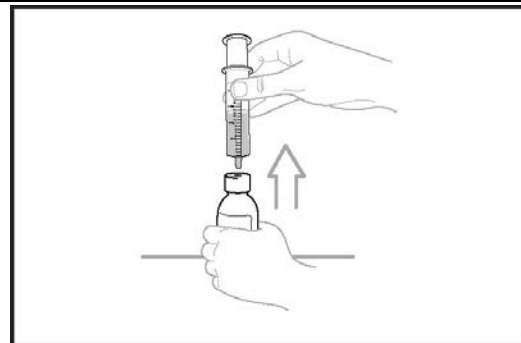
Irrepeti **l-Pass 15** sakemm tara li fadal ftit jew li ma fadalx b'żieqa tal-arja jew jekk tiġbed id-doża l-ħażina fis-siringa għal dożaġġ orali.

Nota: Uża biss sa 12 ml ta' Ojemda minn kull flixxkun ippreparat.

- Jekk id-doża preskritta hija ta' aktar minn 12 ml (300 mg), aqşam id-doża kemm jista' jkun b' mod indaq bejn kull flixxkun ippreparat.
- Perezempju, jekk id-doża hija ta' 13 ml, iġbed 6 ml mill-ewwel flixxkun ippreparat u 7 ml mit-tieni flixxkun ippreparat.



Pass 16: Halli t-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali ġol-adattatur tal-flixxkun u b'attenzjoni aqleb il-flixxkun għal pożizzjoni wieqfa. Erga' poġġi l-flixxkun fuq il-wieċ ċatt li qed taħdem fuqu. Ohroġ it-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali bil-mod minn ġol-adattatur tal-flixxkun billi tiġbed dritt 'il fuq bil-galbu. **Iżzommx** is-siringa għal dożaġġ orali mill-plaġer għax il-plaġer jista' johroġ.



Pass 17: Erga' ċčekkja biex tiżgura li l-parti ta' fuq tal-plaġer tas-siringa għal dożaġġ orali hija mal-marka tad-doża f' ml preskritta tiegħek. Jekk m'għandekx id-doża preskritta f' ml t-tajba, irrepeti **l-Passi 15 sa 17**.

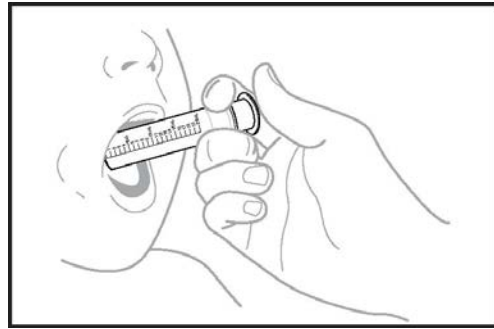
Jekk qed tagħti doża ta' Ojemda **mill-ħalq, kompli għal Pass 18**.

Jekk qed tagħti doża ta' Ojemda permezz ta' tubu tat-tmigh, mur għas-**Sezzjoni B**.

Ojemda **jrid jingħata fi żmien 15-il minuta** wara li jiġi ppreparat għall-użu.

Pass 18. It-tifel/tifla tiegħek għandhom ipoġġu bilqiegħda dritti biex jiehdu jew tagħti doża ta' Ojemda. Poġġi t-tarf tas-siringa għal dożaġġ orali lejn il-parti ta' gewwa ta' waħda mill-ħaddejn ġewwa l-ħalq.

- Imbotta l-medicina bil-mod ġol-ħalq billi tagħfas il-plaġer 'l isfel.
- **Tagħfasx** il-plaġer bis-saħħa. Dan jista' jwassal biex il-pazjent jifga.
- Ħalli lit-tifel/tifla jibilgħu waqt li jkunu qed jingħataw Ojemda. It-tifel/tifla tiegħek jistgħu jixorbu likwidi eżatt wara li jibilgħu Ojemda.
- Aċċerta li tagħti d-doża sħiħa ta' Ojemda.
- Jekk huma meħtieġa 2 fliexken ta' Ojemda biex tipprepara d-doża preskritta tiegħek, irrepeti **Sezzjoni A, Passi 1 sa 18** għat-tieni fliexkun.
- Armi s-suspensjoni orali ppreparata ta' Ojemda jekk ma tingħatax fi żmien 15-il minuta.



Pass 19: Ara s-**Sezzjoni C** għall-istruzzjonijiet dwar “**Kif tarmi fliexken użati, skaduti jew mhux użati ta' Ojemda, u s-siringi għal dożaġġ orali**”

SEZZJONI B: GHOTI PERMEZZ TA' TUBU TAT-TMIGH

Qabel ma tagħti doża ta' Ojemda **għal suspensjoni orali** permezz ta' tubu tat-tmigh, aqra l-informazzjoni li ġejja u kellem lit-tabib tat-tifel/tifla qabel ma tkompli għal **PASS 20**:

- Ojemda jista' jingħata permezz ta' tubu tat-tmigh, skont l-istruzzjonijiet tat-tabib.
- Uża biss tubu tat-tmigh **b'daqs minimu ta' 12 French**.
- Dejjem uża s-siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml (inkluża fil-kaxxa) biex tipprepara kull doża ta' Ojemda fil-fliexkun.
- Dejjem uża siringa ENFit ta' 20 ml u adattatur ENFit (l-ebda wieħed mhu inkluż fil-kaxxa) biex tkejjel u tagħti kull doża ta' Ojemda permezz tat-tubu tat-tmigh.

Pass 20. Lahlah it-tubu tat-tmigh skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur qabel ma tagħti doża ta' Ojemda.

Pass 21:

Imxi **mal-Passi 1 sa 11 fis-Sezzjoni A** biex tipprepara Ojemda bl-użu tas-siringa għal dożaġġ orali ta' 20 ml.

Imbagħad, imxi **mal-Passi 12 sa 17 fis-Sezzjoni A** biex tigbed id-doża ta' Ojemda tat-tifel/tifla tiegħek bl-użu tas-siringa ENFit u l-adattatur ENFit.

Pass 22: Qabbad is-siringa ENFit ta' 20 ml li fiha Ojemda mat-tubu tat-tmigh.

Pass 23: Applika pressjoni kostanti fuq il-plaġer biex tagħti d-doża sħiħa ta' Ojemda permezz tat-tubu tat-tmigh.

Pass 24: Lahlah it-tubu tat-tmigh wara li tagħti kull doża ta' Ojemda skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur. Jekk huma meħtieġa 2 fliexken, **irrepeti l-Pass 21** u agħti l-kumpliment tad-doża minnufih.

Pass 25: Mur għas-**Sezzjoni C** għall-istruzzjonijiet dwar “**Kif tarmi fliexken użati, skaduti jew mhux użati ta' Ojemda, u s-siringi għal dożaġġ orali**”

Sezzjoni C: Kif tarmi fliexken użati, skaduti jew mhux użati ta' Ojemda, u s-siringi għal dożaġġ orali

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni, huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.