

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ojemda 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tovorafenib 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimatele filmate sunt ovale, portocalii (lungime de 16 mm și grosime de 9 mm), cu marcaj “100” pe o față și “D101” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ojemda este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 luni și peste cu gliom pediatric de grad scăzut (LGG - low-grade glioma) care prezintă o fuziune sau o rearanjare BRAF sau o mutație BRAF V600, care a progresat după una sau mai multe terapii sistemice anterioare (pentru selectarea pacientului pe bază de biomarkeri, vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu tovorafenib trebuie inițiat și supravegheat de un medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Selectarea pacientului

Înainte de a lua tovorafenib, pacienții trebuie să aibă confirmarea fuziunii sau rearanjării BRAF sau a mutației BRAF V600 evaluată de un dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro* (IVD), marcat CE, cu scopul intenționat corespunzător. Dacă IVD marcat CE nu este disponibil, confirmarea fuziunii sau rearanjării BRAF sau a mutației BRAF V600 trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Doze

Doza recomandată de tovorafenib în funcție de suprafața corporală (SC) este de 380 mg/m² o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată este de 600 mg o dată pe săptămână (vezi Tabelul 1).

Ojemda poate fi administrat sub formă de comprimat cu eliberare imediată (vezi Tabelul 1) sau sub formă de suspensie orală (vezi RCP pentru tovorafenib 25 mg/ml pulbere pentru suspensie orală).

Nu a fost stabilită o doză recomandată pentru pacienții cu SC mai mică de 0,3 m².

Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de suprafața corporală:

Suprafața corporală	Doza recomandată (o dată pe săptămână)
0,30-0,89 m ²	Vezi RCP pentru tovorafenib pulbere pentru suspensie orală
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥1,40 m ²	600 mg

Durata tratamentului

Tratamentul cu tovorafenib trebuie continuat o dată pe săptămână până la progresia bolii, pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă.

Doze omise sau întârziate

În cazul în care s-a omis o doză timp de 3 zile sau mai puțin, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil, iar următoarea doză trebuie luată în ziua programată în mod regulat.

În cazul în care s-a omis o doză timp de mai mult de 3 zile, doza omisă trebuie ignorată, iar următoarea doză trebuie luată în ziua programată în mod regulat.

Între administrarea dozelor trebuie să treacă minimum 4 zile.

Vărsături

În cazul în care apar vărsături imediat după administrarea unei doze, doza trebuie repetată.

Modificări ale dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea terapiei sau oprirea tratamentului.

Reducerea dozei recomandate în caz de reacții adverse la tovorafenib sub formă de comprimate sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Reduceri ale dozei recomandate în caz de reacții adverse

Suprafața corporală	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
0,30-1,12 m ²	Se administrează suspensie orală o dată pe săptămână (vezi RCP pentru tovorafenib pulbere pentru suspensie orală)	Se administrează suspensie orală o dată pe săptămână (vezi RCP pentru tovorafenib pulbere pentru suspensie orală)
1,13-1,39 m ²	400 mg o dată pe săptămână	Se administrează suspensie orală o dată pe săptămână (vezi RCP pentru tovorafenib pulbere pentru suspensie orală)
≥1,40 m ²	500 mg o dată pe săptămână	400 mg o dată pe săptămână

Modificările recomandate pentru schema terapeutică în caz de reacții adverse la tovorafenib sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Modificări recomandate pentru schema terapeutică în caz de reacții adverse

Severitatea reacției adverse ^a	Schema terapeutică ^b
<i>Hemoragie și hemoragie intratumorală</i>	
- Grad 2 intolerabil - Grad 3	Se întrerupe administrarea. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, se va lua în considerare oprirea permanentă.
Prima apariție a oricărui grad 4	Se întrerupe administrarea.

	- Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, se va lua în considerare oprirea permanentă.
• Gradul 4 recurent	Oprire permanentă.
<i>Toxicitate cutanată, inclusiv fotosensibilitate</i>	
• Grad 2 intolerabil • Grad 3 sau 4	Se întrerupe administrarea. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, se va lua în considerare oprirea permanentă.
<i>Evenimente adverse hepatice</i>	
• AST sau ALT de gradul 3 • Bilirubină de gradul 3	Se întrerupe administrarea. Dacă se ameliorează la gradul ≤ 2 sau 0, se reia administrarea după cum urmează: - Dacă devierea valorilor de laborator se remite în decurs de 8 zile, se reia administrarea cu aceeași doză. - Dacă devierea valorilor de laborator nu se remite în decurs de 8 zile, se reia administrarea cu o doză redusă.
• Prima apariție a oricărui grad 4	Se întrerupe administrarea. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, se va lua în considerare oprirea permanentă.
• Grad 4 recurent	Oprire permanentă.
<i>Alte reacții adverse</i>	
• Grad 2 intolerabil • Grad 3	Se întrerupe administrarea. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, se va lua în considerare oprirea permanentă.
• Grad 4	Se întrerupe administrarea. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, se reia administrarea cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, se va lua în considerare oprirea permanentă.

^a Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse (NCI CTCAE) ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), versiunea 5.0.

^b Consultați Tabelul 2, pentru reduceri ale dozei recomandate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu valori ale testelor funcției hepatice ușor anormale (definite ca bilirubină $\leq$ limita superioară a valorilor normale [LSN] și aspartataminotransferază [AST] $>$ LSN sau bilirubină $> 1x$ până la $1,5 \times$ LSN și orice AST). Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu valori ale testelor funcției hepatice moderat anormale (definite ca bilirubină $> 1,5 \times$ până la $3x$ LSN și orice AST) sau cu valori ale testelor funcției hepatice sever anormale (definite ca

bilirubină > 3 x LSN și orice AST) (vezi pct. 5.2). Pacienții cu valori ale testelor funcției hepatice moderat sau sever anormale trebuie monitorizați cu atenție atunci când sunt tratați cu tovorafenib.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculată prin ecuația Schwartz sau ecuația MDRD). Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Experiența clinică pediatrică cu tovorafenib este limitată, în special în intervalul de vârstă specific de la 6 luni la 2 ani. Siguranța și eficacitatea tovorafenib la copiii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ojemda este pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate, tăiate sau zdrobite.

Ojemda poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2) și trebuie utilizat în mod regulat la o oră programată, o dată pe săptămână.

Ojemda trebuie administrat la copii și adolescenți sub supravegherea unui adult.

Comprimatele filmate sau pulberea pentru suspensie orală pot fi utilizate interschimbabil (vezi RCP pentru tovorafenib pulbere pentru suspensie orală). Pentru pacienții care nu pot înghiți sau cu SC mai mică de 0,9 m², trebuie furnizată suspensia orală (vezi RCP pentru tovorafenib pulbere pentru suspensie orală).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragie intratumorală

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent evenimente de hemoragie intratumorală (inclusiv termenii hemoragie tumorală și hemoragie tumorală intracraniană) (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la riscul de hemoragie intratumorală în timpul tratamentului cu tovorafenib. Riscul de hemoragie tumorală poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a anticoagulantelor și a terapiei antiplachetare. Monitorizarea semnelor și simptomelor de hemoragie și evaluarea, după cum este indicat din punct de vedere clinic, trebuie efectuate în mod obișnuit. Apariția evenimentelor hemoragice trebuie abordată terapeutic prin întreruperea administrării dozei sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Alte evenimente hemoragice

Au fost raportate foarte frecvent evenimente hemoragice la pacienții tratați cu tovorafenib. Dacă apare hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la riscul de hemoragie în timpul tratamentului cu tovorafenib. Riscul de hemoragie poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a anticoagulantelor și a terapiei antiplachetare. Monitorizarea semnelor și simptomelor de hemoragie și evaluarea, după cum este indicat din punct de vedere clinic, trebuie efectuate în mod obișnuit. Apariția evenimentelor hemoragice trebuie abordată terapeutic prin întreruperea administrării dozei sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra creșterii

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent reduceri ale vitezei de creștere (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la riscul de efect asupra creșterii în timpul tratamentului cu tovorafenib. Monitorizarea creșterii și dezvoltării trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei, de rutină în timpul tratamentului, precum și după întreruperea tratamentului cu tovorafenib.

Evenimente adverse hepatice

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent evenimente hepatice legate în mod specific de creșterea valorilor alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și bilirubinei (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea valorilor AST, ALT, bilirubinei și a funcției hepatice trebuie efectuată înainte de inițiere, la 1 lună după inițiere și de rutină în timpul tratamentului cu tovorafenib. Se întrerupe tratamentul și se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză redusă după ameliorare sau se oprește definitiv administrarea de tovorafenib, în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

Toxicitate cutanată, inclusiv fotosensibilitate

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent erupții cutanate, inclusiv evenimente de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta apariția sau agravarea reacțiilor cutanate. Consultul dermatologic și inițierea îngrijirii de susținere trebuie considerate ca fiind indicate clinic. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie informați cu privire la riscul de erupții cutanate și fotosensibilitate în timpul tratamentului cu tovorafenib. Se recomandă utilizarea de măsuri de precauție împotriva expunerii la razele ultraviolete, cum ar fi utilizarea de protecție solară (SPF $\geq$ 50), ochelari de soare și/sau îmbrăcăminte de protecție în timpul tratamentului cu tovorafenib. Tratamentul trebuie întrerupt, reluat cu o doză redusă sau oprit permanent, în funcție de severitatea reacției adverse (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Femei cu potențial fertil/Contracepție la femei și bărbați

Înainte de a începe tratamentul la femeile cu potențial fertil, trebuie furnizate sfaturi adecvate cu privire la metodele eficiente de contracepție. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive non-hormonale eficiente, cum ar fi o metodă de tip barieră în timpul tratamentului și timp de 28 de zile după ultima doză de tovorafenib (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin cu potențial fertil trebuie să utilizeze prezervative și măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tovorafenib și timp de 2 săptămâni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Tumori asociate neurofibromatozei de tip 1 (NF1)

Pe baza datelor neclinice din modelele NF1 fără modificări BRAF, tovorafenib poate induce creșterea tumorală la pacienții cu tumori asociate NF1 (vezi pct. 5.3). Trebuie confirmată dovada unei modificări a genei BRAF, înainte de inițierea tratamentului cu tovorafenib.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat filmat de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra tovorafenib

Tovorafenib este un substrat pentru enzima metabolizantă CYP2C8.

Inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C8

Se așteaptă ca inhibitorii puternici sau moderați ai CYP2C8 să crească expunerea la tovorafenib, pe baza unei înțelegeri mecanice a eliminării acestuia, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse la tovorafenib (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de tovorafenib cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP2C8 (cum ar fi, gemfibrozil).

Inductori puternici sau moderați ai CYP2C8

Se preconizează că inductorii puternici sau moderați ai CYP2C8 vor reduce expunerea la tovorafenib pe baza unei înțelegeri mecaniciste a eliminării acestuia, ceea ce poate reduce eficacitatea tovorafenibului (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de tovorafenib cu un inductor puternic sau moderat al CYP2C8 (cum ar fi, carbamazepine).

Efectele tovorafenibului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Tovorafenib este un inductor al CYP3A. Se preconizează că administrarea concomitentă de tovorafenib va scădea expunerea la anumite substraturi ale CYP3A, ceea ce poate reduce eficacitatea acestor substraturi (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de tovorafenib cu anumite substraturi ale CYP3A (cum ar fi, tacrolimus), unde modificările minime ale concentrației plasmatice pot duce la eșecuri terapeutice grave. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se monitorizează pacienții pentru pierderea eficacității, cu excepția cazului în care se recomandă altfel în RCP pentru substraturile CYP3A.

Administrarea concomitentă de tovorafenib cu contraceptive hormonale (substraturi ale CYP3A) poate determina ineficiența contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă a contraceptivelor hormonale cu tovorafenib. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, în timpul utilizării concomitente și timp de 28 de zile după întreruperea tratamentului cu tovorafenib trebuie utilizată o metodă contraceptivă non-hormonală suplimentară eficientă.

Substraturi ale CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9

Datele *in vitro* au indicat că tovorafenibul ar putea avea potențialul de a induce CYP1A2 și CYP2B6 și de a inhiba CYP2C8 și CYP2C9. Relevanța clinică a acestor constatări este necunoscută. Se recomandă monitorizare adecvată atunci când tovorafenib este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de aceste enzime.

Substraturi ale transportorilor

Datele *in vitro* au indicat că tovorafenibul ar putea avea potențialul de a inhiba BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și MATE1, relevanța clinică a acestor constatări fiind necunoscută. Se recomandă monitorizare adecvată atunci când tovorafenib este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale acestor transportori.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu tovorafenib.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 28 de zile după întreruperea tratamentului cu tovorafenib. Tovorafenib poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale și trebuie utilizată o metodă eficientă de contracepție non-hormonală, cum ar fi o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.5). Pacienții de sex masculin cu partener de sex feminin cu potențial fertil trebuie să utilizeze prezervative și măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tovorafenib și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tovorafenib la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Tovorafenib nu trebuie administrat femeilor gravide, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul potențial pentru făt. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu tovorafenib, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă tovorafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tovorafenib și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele tovorafenib asupra fertilității la om. Pe baza constatărilor la animale, tovorafenib poate avea un impact asupra fertilității la bărbații și femeile cu potențial fertil și este posibil ca acest efect să nu fie reversibil (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tovorafenib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la tovorafenib trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a efectua sarcini care necesită raționament, abilități motorii sau cognitive. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul tovorafenib de a provoca oboseală, care poate afecta aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al tovorafenib se bazează pe date cumulate de la 137 de pacienți cu vârsta de 6 luni și peste, cu LGG pediatric recidivat sau refractar, care prezintă o modificare BRAF, într-un studiu clinic (FIREFLY-1, Brațul 1 și 2). Durata mediană a tratamentului a fost de 22,5 luni (interval 0,7 până la 32,1 luni). Caracteristicile populației din punct de vedere al siguranței au fost compuse din pacienți cu o vârstă mediană de 9 ani (interval de la 1 la 24 de ani); 3 (2 %) pacienți au avut vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani, 93 (68 %) pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 ani și < 12 ani, iar 41 (30 %) pacienți au avut vârsta de > 12 ani.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament conform termenului preferat individual MedDRA au fost modificări ale culorii părului (77,4 %), creștere a valorii creatinfosfokinazei sanguine (62,0 %), oboseală (60,6 %), anemie (60,6 %), vărsături (56,2 %), hipofosfatemie (52,6 %), cefalee (52,6 %), erupții maculopapulare (50,4 %), pirexie (46,7 %), întârziere a creșterii (43,1 %), xerodermie (40,9 %), creștere a valorii aspartataminotransferazei (38,0 %), creștere a valorii lactatdehidrogenazei sanguine (38,0 %), greață (37,2 %), constipație (36,5 %), infecții ale tractului respirator superior (35,8 %), dermatită acneiformă (34,3 %), epistaxis (32,1 %), scădere a apetitului alimentar (29,9 %) și paronichie (29,9 %).

Cele mai frecvente reacții adverse grave la medicament au fost întârzierea creșterii (6,6 %), vărsăturile (6,6 %) și hemoragia tumorală (5,1 %).

Reacția adversă cea mai frecvent raportată care a dus la reducerea dozei de tovorafenib la > 5 % dintre pacienți a fost erupția maculo-papulară (5,1 %). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea dozei de tovorafenib la > 5 % dintre pacienți au fost pirexia (13,9 %), erupțiile maculo-papulare (10,2 %), vărsăturile (10,2 %), oboseala (5,8 %), greața (5,1 %), cefaleea (5,1 %) și creșterea valorilor alaninaminotransferazei (5,1 %).

Reacțiile adverse care au dus la oprirea permanentă a tratamentului cu tovorafenib la mai mult de un pacient au fost întârzierea creșterii (2,9 %) și hemoragia tumorală (2,9 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu tovorafenib în monoterapie în studiul FIREFLY-1 (n = 137) sunt prezentate în Tabelul 4. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de următoarea convenție privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse la medicament raportate la copii și adolescenți cu LGG în studiul FIREFLY-1 (n = 137)

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a tractului respirator superior, paronichie, infecție virală
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut, hipokaliemie, hipoalbuminemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări oculare	
Frecvente	Blefarită, xeroftalmie
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hemoragie ^b , hemoragie intratumorală ^c , eritem facial tranzitoriu
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	Vărsături, greață, constipație, durere abdominală ^d , stomatită ^e , diaree ^f
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată ^g , modificări ale culorii părului, piele uscată ^h , dermatită acneiiformă ⁱ , prurit, modificări ale culorii pielii ^j , alopecie, reacție de fotosensibilitate
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Retard de creștere ^k , durere la nivelul extremităților, mialgie, artralgie
Tulburări generale	
Foarte frecvente	Oboseală, pirexie, edem ^l
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere a valorii fosforului în sânge ^m , creștere a valorii creatinfosfokinazei în sânge, creștere a valorii lactatdehidrogenazei în sânge, creștere a valorii aspartataminotransferazei, scădere în greutate, creștere a valorii alaninaminotransferazei, scădere a numărului de limfocite, creștere a valorii bilirubinei în sânge, scădere a numărului de leucocite
Frecvente	Eozinofilie

^a Include termenii scădere a valorii hemoglobinei.

^b Include termenii epistaxis, contuzie, sângerare gingivală, hematom, peteșii, hemoragie gastrointestinală, hematemeză, hematochezie, hemoragie gastrointestinală inferioară, purpură, hemoragie subdurală, hemoragie vaginală.

^c Include termenii hemoragie tumorală, hemoragie tumorală intracraniană.

^d Include termenii durere în partea superioară a abdomenului.

^e Include termenii ulcer aftos, ulcerații bucale, cheilită, cheilită angulară, ulcerații ale buzelor.

^f Include termenul enterocolită.

^g Include termenii erupție cutanată maculo-papulară, eczemă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pustuloasă, dermatită, erupție indusă de medicament, exfoliere cutanată, dermatită buloasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată pruriginoasă, eritem polimorf, erupție cutanată veziculară.

^h Include termenii buze crăpate, buze uscate, xerodermie.

ⁱ Include termenul acnee.

^j Include termenii depigmentare a pielii, hiperpigmentare a pielii, hipopigmentare a pielii, nev melanocitar.

^k Include termenii deficit de creștere.

^l Include termenii edem facial, tumefiere facială, edem periorbital, tumefiere oculară, edem periferic, tumefiere periferică, edem al buzelor, edem vulvar.

^m Include termenii hipofosfatemie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragie intratumorală (HIT)

În studiul FIREFLY-1, hemoragia intratumorală (inclusiv termenii hemoragie tumorală și hemoragie tumorală intracraniană) a fost observată la 13,9 % dintre pacienți, 3,6 % dintre pacienți au raportat evenimente de Grad ≥ 3 , iar 0,7 % dintre pacienți au raportat un Grad 5. Tovorafenib a fost întrerupt permanent din cauza evenimentelor de HIT la 2,9 % dintre pacienți. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 239,2 zile (mediana: 206 zile; interval 23-671 zile) și durata medie de apariție inițială a HIT a fost de 30,8 zile (mediana: 19,5 zile; interval: 1 zi până la 88 zile).

Alte evenimente hemoragice

În studiul FIREFLY-1, alte evenimente hemoragice au fost observate la 40,1 % dintre pacienții copii și adolescenți, cu reacții de Gradul 3 care au apărut la 2,2 %. Cel mai frecvent eveniment hemoragic (epistaxis) a fost raportat la 32,1 % dintre pacienți, iar majoritatea au fost de Gradul 1. Un pacient a avut un eveniment de epistaxis de Gradul 3. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 124,5 zile (mediana: 77 zile; interval 4-617 zile) și durata medie de apariție inițială a hemoragiei a fost de 78,1 zile (mediana: 9 zile; interval: (1 zi - 428 zile)).

Retard de creștere

Pacienții tratați cu tovorafenib timp de până la 24 de luni au prezentat reduceri față de valoarea inițială a scorurilor Z pentru înălțime, în comparație cu datele normative privind vârsta și sexul, deși copiii cu LGG pediatric pot avea rate de creștere modificate, în comparație cu copiii fără cancer. În studiul FIREFLY-1, retardul de creștere a fost raportat la 44,5 % dintre pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai puțin. Retardul de creștere a dus la întreruperea tratamentului la 5,1 % dintre pacienți și la reducerea dozei la 2,2 % dintre pacienți. Printre acei pacienți care au prezentat retard de creștere cărora li s-au efectuat radiografiile ale mâinii pentru a evalua vârsta osoasă, nu a existat nicio dovadă de închidere prematură a plăcilor de creștere epifizară sau de avansare a vârstei osoase. Retardul de creștere a dus la oprirea permanentă a terapiei la 2,9 % dintre pacienți. Pacienții urmăriți după întreruperea tratamentului cu tovorafenib au prezentat recuperarea vitezei de creștere și creșterea scorurilor Z.

Evenimente adverse hepatice

În studiul FIREFLY-1, creșterea valorii ALT a fost raportată la 24,8 % dintre pacienții care au luat tovorafenib. Creșterea valorii AST a fost raportată la 38 % dintre pacienții care au luat tovorafenib. Creșteri de grad ≥ 3 ale ALT și AST au fost observate la 5,8 % și, respectiv, 2,9 % dintre pacienți. În plus, creșterea valorii bilirubinei a fost raportată la 14,6 % dintre pacienți. Timpul mediu până la debutul creșterii valorii ALT a fost de 215 zile (interval 1-672,0 zile), pentru creșterea valorii AST a fost de 123 zile (interval 12-813 zile), iar pentru creșterea valorii bilirubinei a fost de 79,6 zile (interval 13-645 zile). Creșterea valorii ALT care a dus la întreruperea tratamentului a fost raportată la 5,1 % dintre pacienți și la reducerea dozei la 1,5 % dintre pacienți, iar creșterea valorii AST care a dus la întreruperea tratamentului a fost raportată la 2,9 % dintre pacienți și reducerea dozei la 0,7 % dintre pacienți. Creșterea valorii bilirubinei care a dus la întreruperea tratamentului a fost raportată la 0,7 % dintre pacienți, fără a fi necesară reducerea dozei la niciun pacient.

Creșterea valorii creatinfosfokinazei în sânge

În studiul FIREFLY-1, 62 % dintre pacienți au raportat evenimente de creștere a valorii creatinfosfokinazei (CPK) în sânge. 12,4 % dintre pacienți au raportat evenimente de Grad ≥ 3 . Toate evenimentele au fost non-grave. Dintre cei care au raportat o creștere a valorii CPK, majoritatea (61,2 %) au raportat o creștere în primele 4 săptămâni de la inițierea administrării de tovorafenib. Unii pacienți au avut mai multe episoade. Creșterea valorii CPK a dus la o întrerupere a tratamentului la 3,6 % dintre pacienți. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 98,5 zile (mediana: 29 zile; interval: 4 zile până la 701 zile). Durata medie a apariției inițiale a evenimentului a fost de 238,4 zile (mediana: 122 zile; interval: 8 zile - 926 zile).

Anemie

În studiul FIREFLY-1, anemia a fost raportată la 61,3 % dintre pacienți. 13,1 % dintre pacienți au raportat evenimente de Grad ≥ 3 . Majoritatea acestor pacienți (54,8 %) au raportat un eveniment de anemie în decurs de 60 de zile de la inițierea tratamentului cu tovorafenib. Un pacient a prezentat un

eveniment grav. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei; 2,2 % dintre pacienți au raportat anemie care a necesitat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 107,4 zile (mediana: 57 zile; interval 8 zile - 737 zile) Durata medie a apariției inițiale a anemiei a fost de 207,1 zile (mediana 89,5 zile; interval 1 zi – 826,0 zile).

Toxicitate cutanată, inclusiv fotosensibilitate

În studiul FIREFLY-1, erupția cutanată a apărut la 83,2 % dintre pacienți. Cele mai multe evenimente au fost ușoare, cu reacții de Grad ≥ 3 raportate la 12,4 % dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la întreruperea tratamentului la 16,1 % dintre pacienți și la reducerea dozei la 8,8 % dintre pacienți iar la 1 pacient (0,7 %) s-a oprit tratamentul din cauza erupției cutanate pruriginoase. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 87,6 zile (mediana: 14,5 zile; interval 1 zi – 617 zile), iar durata medie a apariției inițiale a erupției cutanate a fost de 103 zile (mediana: 43 zile; interval: 1 zi - 777 zile). Fotosensibilitatea a apărut la 14,6 % dintre pacienți, inclusiv un eveniment de Gradul 3 la un singur pacient (0,7 %), și a dus la întreruperea tratamentului la un pacient (0,7 %).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date referitoare la supradozajul cu tovorafenib. În caz de supradozaj, administrarea de tovorafenib trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie tratat cu măsuri de susținere și monitorizat corespunzător, după cum este necesar. Deoarece tovorafenib se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este probabil ca hemodializa să fie inefficientă în tratamentul supradozajului cu tovorafenib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agent antineoplazic, inhibitori de proteinkinază, inhibitori -B-Raf de serintreoninkinază (RAF), codul ATC: L01EC04.

Mecanism de acțiune

Tovorafenib este o moleculă mică, selectivă, care pătrunde în sistemul nervos central (SNC), inhibitor al kinazei RAF de tip II al variantei mutante BRAF V600E, al BRAF de tip sălbatic și al kinazelor CRAF de tip sălbatic, inclusiv monomeri și dimeri RAF și fuziunea BRAF, suprimând activarea căii protein kinazei activate de mitogen (MAPK) (vezi pct. 5.3).

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

La doza recomandată de tovorafenib de 380 mg/m², administrată pe cale orală, o dată pe săptămână (fără a se depăși 600 mg), nu s-a observat o creștere medie a intervalului QT cu > 20 de milisecunde.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tovorafenib a fost evaluată la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste într-un studiu clinic multicentric, deschis, cu un singur braț (FIREFLY-1 [Brațul 1]). Pacienții eligibili (n = 76), cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 25 de ani, trebuiau să aibă un gliom pediatric de grad scăzut (LGG) recidivat sau refractar, care prezintă o modificare BRAF activatoare, pe baza testelor locale de laborator. De asemenea, pacienții trebuiau să aibă cel puțin o leziune măsurabilă, așa cum este definit de criteriile

RANO 2010. Toți pacienții au utilizat cel puțin o linie de terapie sistemică anterioară și au avut dovezi documentate de progresie radiografică. Au fost excluși pacienții cu tumori care prezintă modificări moleculare activatoare suplimentare (de exemplu, mutații IDH1/2, mutații FGFR) sau pacienții cu diagnostic cunoscut sau suspectat de neurofibromatoză de tip 1 (NF1).

Pacienților li s-a administrat tovorafenib aproximativ 420 mg/m², pe cale orală, o dată pe săptămână (interval: 290 până la 476 mg/m², de 0,76-1,25 ori doza recomandată) în funcție de suprafața corporală, cu o doză maximă de 600 mg, până la progresia bolii, pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 12 săptămâni.

Criteriile finale majore de eficacitate au fost rata generală de răspuns (ORR - overall response rate) la pacienți evaluați printr-o evaluare independentă, pe baza criteriilor RANO-HGG (Evaluarea răspunsului în neurooncologia pentru gliomul de grad înalt), criteriul principal și RAPNO-LGG (Evaluarea răspunsului în neurooncologia pediatrică). Măsurătorile suplimentare ale rezultatului eficacității au fost durata răspunsului, timpul până la răspuns, ORR și supraviețuirea fără progresie (PFS), prin evaluare independentă, pe baza criteriilor RANO-LGG (2011).

Vârsta mediană a fost de 8,5 ani (interval 2 până la 21 de ani); 14 pacienți aveau sub 6 ani, 42 între 6 și 12 ani, 15 între 12 și 16 ani și 6 pacienți cu vârsta peste 16 ani și sub 25 de ani; 53 % erau bărbați; 61 % erau albi și 93 % aveau un status de performanță Karnofsky/Lansky de 80 până la 100. Pacienții au utilizat o mediană de 3 scheme de tratament sistemic anterior (interval: 1 până la 9), inclusiv 22 %, 26 %, 21 % și 30 % care au utilizat 1, 2, 3 și, respectiv, > 3 scheme de tratament sistemic anterior. Cele mai frecvente terapii sistemice anterioare au fost schemele de tratament de chimioterapie (carboplatină și vincristină). 46 de pacienți (60 %) au utilizat tratament anterior cu un inhibitor al căii kinazei MAP. Cele mai frecvente localizări tumorale au fost calea optică (51 %), structurile mediane profunde (12 %), trunchiul cerebral (8 %), cerebelul (7 %) și emisfera cerebrală (5 %). 63 de pacienți (83 %) au avut o fuziune sau rearanjare BRAF și 13 pacienți (17 %) au avut o mutație V600.

Durata mediană a tratamentului a fost de 23,7 luni (interval 0,7 până la 32,1 luni).

Conform protocolului, pacienții ar putea, de asemenea, să intre într-o pauză opțională de administrare a medicamentelor după finalizarea a 26 de cicluri de terapie/24 de luni de tratament și la discreția investigatorului: 43 % (33/76) pacienți se aflau într-o pauză de administrare a medicamentelor, 14 % (11/76) pacienți au continuat tratamentul. Dintre pacienții care au intrat într-o pauză de administrare a medicamentelor, 3 pacienți (9,1 %) au fost tratați repetat cu tovorafenib după dovezi clinice sau radiografice de progresie a bolii.

Conform criteriilor RANO HGG, pentru evaluări independente, dintre cei 69 de pacienți evaluabili, ORR a fost de 71,0% (58,8; 81,3; ÎI 95%), 23,2% dintre pacienți având răspuns complet, 47,8% răspuns parțial și 21,7% boală stabilă. Durata mediană de răspuns a fost de 19,7 luni (95% ÎI:13,7, NE [neestimat]).

Rezultatele privind eficacitatea conform criteriilor RAPNO LGG sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea bazate pe evaluarea independentă în studiul FIREFLY-1 (Brațul-1)

Parametru de eficacitate	RAPNO-LGG N = 76*
Rata generală de răspuns	
ORR (CR+PR+MR) ÎÎ 95 % ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Cel mai bun răspuns global	
Răspuns complet (CR), n (%)	0 (0)
Răspuns parțial (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Răspuns minor (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Boală stabilă (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Boală progresivă (PD), n (%)	13 (17,1%)
Durata răspunsului (DoR)	N = 40
Mediană (ÎÎ 95 %) ^b , luni	18,0 (12,0; 22,8)
Rata DoR la ≥ 12 luni (ÎÎ 95 %) ^b	65,0 % (48,2%, 77,6%)
Rata DoR la ≥ 24 luni (ÎÎ 95 %) ^b	25,6 % (11,4%, 42,6%)

Abrevieri:

RAPNO-LGG = Evaluarea răspunsului în neurooncologia pediatrică pentru gliom de grad scăzut (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma); ÎÎ = interval de încredere.

*Cel puțin o leziune măsurabilă prin criteriile imagistice relevante la intrarea în studiu pe baza criteriilor RAPNO-LGG.

^aPe baza intervalului exact de încredere Clopper-Pearson.

^bPe baza estimării Kaplan-Meier.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiului FIREFLY-2 până în iulie 2030 privind Ojemda la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul gliomului pediatric de grad scăzut (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai tovorafenib sunt prezentați ca medie (CV%), cu excepția cazului în care se indică altfel. Pe baza modelării farmacocinetice populaționale (pop-PK), concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru a tovorafenib (C_{max}) este de 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23 %), iar aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) este de 508 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (31 %). Timpul până la atingerea stării de echilibru a tovorafenib este de 12 zile (33 %). Expunerea la tovorafenib crește proporțional cu doza. Nu are loc o acumulare de tovorafenib semnificativă din punct de vedere clinic.

Absorbție

Pe baza studiului clinic la voluntari sănătoși, timpul median (minim, maxim) de atingere a concentrației plasmatică maxime (T_{max}) pentru tovorafenib este de 3 ore (1,5; 4 ore), după administrarea unei doze unice sub formă de comprimate sau suspensie orală.

Efectul alimentelor

Pe baza studiului clinic la voluntari sănătoși, nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale C_{max} și ASC ale tovorafenib în urma administrării comprimatelor cu o masă bogată în grăsimi (aproximativ 859 calorii totale, 54 % grăsimi), comparativ cu condițiile de repaus alimentar, dar T_{max} a fost întârziat la 6,5 ore.

Distributie

Pe baza modelării farmacocinetice populaționale (pop-PK), volumul aparent de distribuție al tovorafenib este de 60 l/m² (23 %). Tovorafenib este legat în proporție de 97,5 % de proteinele plasmatică umane *in vitro*. Tovorafenib este legat în proporție mare de proteine de albumină (≈ 95 %) și legat moderat de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG) (≈ 42 %).

Metabolizare

Tovorafenib este metabolizat în principal de aldehidoxidază și CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 și CYP2C19 metabolizează tovorafenibul într-o măsură mai mică.

Studii privind interacțiunile medicamentoase

Studii in vitro

Enzime CYP450: tovorafenib inhibă CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A, dar nu inhibă CYP1A2, CYP2B6 și CYP2D6 potențial la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Tovorafenib induce CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 și CYP2C19 potențial la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Sisteme de transportori: tovorafenib nu este un substrat al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), al glicoproteinei P (P-gp), OATP1B1 și OATP1B3. Tovorafenib nu a fost evaluat ca substrat al OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K și OCT2. Tovorafenib inhibă BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și MATE1 potențial la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Eliminare

Pe baza modelării farmacocinetice populaționale (pop-PK), timpul de înjumătățire terminal al tovorafenib este de aproximativ 56 de ore (33 %), iar clearance-ul aparent este de 0,7 l/oră/m² (31 %). Pe baza studiului clinic la voluntari sănătoși, în urma administrării orale a unei doze unice de tovorafenib radiomarcate, 66,1, % din doza totală radiomarcată a fost recuperată în materiile fecale (8,6 % nemodificată) și 28,7 % din doză a fost recuperată în urină (0,2 % nemodificată).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza modelării farmacocinetice populaționale (pop-PK), nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tovorafenibului în funcție de vârstă (interval: 1 până la 94 de ani). C_{max} și ASC la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 luni și 17 ani s-au încadrat în intervalul de valori observate la adulții cărora li s-a administrat aceeași doză per suprafață corporală.

Pacienți cu insuficiență renală

Pe baza modelării farmacocinetice populaționale (pop-PK), nu au fost observate diferențe semnificative clinic pentru tovorafenib la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ((RFG) ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculat prin ecuația Schwartz sau ecuația MDRD).

Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza modelării farmacocinetice populaționale (pop-PK) a datelor de farmacocinetică derivate din studiile clinice, nu au fost observate diferențe semnificative clinic pentru tovorafenib la pacienții cu valori ale testelor funcției hepatice ușor anormale (definite ca bilirubină $\leq$ limita superioară a valorilor normale [LSN] și aspartataminotransferază (AST) $>$ LSN sau bilirubină > 1 până la $1,5 \times$ LSN și orice AST). Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu valori ale testelor funcției hepatice moderat

anormale (definite ca bilirubină > 1,5 x până la 3x LSN și orice AST) sau cu valori ale testelor funcției hepatice sever anormale (definite ca bilirubină totală > 3 x LSN și orice AST) (vezi pct. 4.2).

Rasă

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tovorafenibului în funcție de rasă (albă, neagră, asiatică).

Sex

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tovorafenibului în funcție de sex.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Expunerea la tovorafenib este asociată cu reducerea scorurilor Z de înălțime pentru vârstă la copii și adolescenți. Riscul de reducere a scorului înălțime în funcție de vârstă persistă în timpul tratamentului cu tovorafenib. Expunerea mai mare la tovorafenib a fost asociată cu un risc crescut de reacții adverse, cum ar fi erupții cutanate și valori crescute ale enzimelor hepatice (AST și ALT) (vezi pct. 4.8).

Relația expunere-răspuns pentru rata de răspuns globală bazată pe RAPNO-LGG nu a fost semnificativă din punct de vedere clinic în intervalul de doze de 290 până la 476 mg/m² (de 0,76-1,25 ori doza recomandată).

5.3 Date preclinice de siguranță

In vitro, tovorafenib a crescut fosforilarea ERK a kinazei reglementate de semnalul extracelular la concentrații relevante din punct de vedere clinic în celulele cu neurofibromatoză de tip 1 - pierderea funcției (NF1-LOF), sugerând activarea, mai degrabă decât inhibarea, căii MAP kinazei. Într-o modelare de neurofibrom plexiform pe șoarece modificat genetic NF1 fără modificare BRAF, tovorafenib nu a avut activitate antitumorală (vezi pct. 4.4). și, deși nu este semnificativ din punct de vedere statistic, a fost observată o creștere a volumului tumoral la 2/12 șoareci (aproximativ 17 %).

În celulele HEK293 transfectate cu hERG, canalul hERG a fost inhibat, indicând un potențial de prelungire a intervalului QT. Concentrația inhibitorie la jumătatea maximă a fost de 8,9 μM, care este de 32 de ori mai mare decât concentrația plasmatică clinică a substanței libere la adulți.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: tovorafenib nu a fost carcinogen într-un studiu de 26 de săptămâni (sau 6 luni) la șoareci transgenici la expuneri de aproximativ 0,6 ori expunerea la om (ASC) la doza recomandată la om. Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, tovorafenib nu este considerat genotoxic la expuneri relevante clinic.

Într-un studiu preliminar privind dezvoltarea embrionară și fetală efectuat la șobolani, s-a observat pierderea totală a puilor, din cauza resorbțiilor precoce, la toate femelele expuse la niveluri de expunere mai mici decât doza recomandată la om. Acest lucru a dus la faptul că nu există feteți disponibili pentru examinare ulterioară și explică absența unor studii ulterioare de dezvoltare (studii pivot de dezvoltare embrionară și studiu de dezvoltare prenatală și postnatală).

Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie efectuat la femele de șobolan, tovorafenib a scăzut numărul de sarcini, corpi luteali și embrioni vii, precum și creșterea pierderilor postimplantare, la doze de aproximativ 0,8 ori expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC.

În studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la șobolani, cu o durată de până la 3 luni, constatările legate de tovorafenib la femelele de șobolan au inclus creștere reversibilă a grosimii mucoasei vaginale, creștere a dimensiunii și/sau a numărului de corpi hemoragici și hemoragie și foliculi chistici nereversibili, scădere a numărului corpilor luteali și hiperplazie a celulelor interstițiale au fost observate la nivelul ovarelor la doze de aproximativ 0,4 ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC. La șobolanii masculi, tovorafenib a redus greutatea epididimului și a testiculelor, ceea ce s-a corelat cu degenerarea/atrofia tubulară reversibilă a testiculelor și a redus sperma epididimală la doze de aproximativ 0,3 ori expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Copovidonă

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină

Filmul

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ojemda este furnizat în blistere din PCTFE laminate între clorură de polivinil (PVC) și folie de aluminiu, conținând 4, 5 sau 6 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 16, 20 sau 24 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

70 rue Balard

75015 Paris

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2025/001

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ojemda 25 mg/ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon Ojemda conține tovorafenib 300 mg. După reconstituire, un flacon de suspensie orală eliberează 12 ml de tovorafenib, la o concentrație de 25 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală
Pulbere albă până la aproape albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ojemda este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 luni și peste cu gliom pediatric de grad scăzut (LGG) care prezintă o fuziune sau o rearanjare BRAF sau o mutație BRAF V600, care a progresat după una sau mai multe terapii sistemice anterioare (pentru selectare pacientului pe bază de biomarkeri, vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu tovorafenib trebuie inițiat și supravegheat de un medic calificat cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Selectarea pacientului

Înainte de a lua tovorafenib, pacienții trebuie să aibă confirmarea fuziunii sau rearanjării BRAF sau a mutației BRAF V600 evaluată de un dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro* (IVD), marcat CE, cu scopul intenționat corespunzător. Dacă IVD marcat CE nu este disponibil, confirmarea fuziunii sau rearanjării BRAF sau a mutației BRAF V600 trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Doze

Doza recomandată de tovorafenib în funcție de suprafața corporală (SC) este de 380 mg/m² o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată este de 600 mg o dată pe săptămână (vezi Tabelul 1). Ojemda poate fi administrat sub formă de suspensie orală (vezi Tabelul 1) sau sub formă de comprimat cu eliberare imediată (vezi RCP pentru tovorafenib 100 mg comprimate filmate). Nu a fost stabilită o doză recomandată pentru pacienții cu SC mai mică de 0,3 m².

Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de suprafața corporală:

Suprafața corporală	Volumul dozei*	Doza recomandată (o dată pe săptămână)
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

*Doza maximă per flacon este de 300 mg (12 ml).

Durata tratamentului

Tratamentul cu tovorafenib trebuie continuat o dată pe săptămână până la progresia bolii, pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă.

Doze omise sau întârziate

În cazul în care s-a omis o doză timp de 3 zile sau mai puțin, doza omisă trebuie luată cât mai curând posibil, iar următoarea doză trebuie luată în ziua programată în mod regulat.

În cazul în care s-a omis o doză timp de mai mult de 3 zile, doza omisă trebuie ignorată, iar următoarea doză trebuie luată în ziua programată în mod regulat.

Între doze trebuie să treacă minimum 4 zile.

Vărsături

În cazul în care apar vărsături imediat după administrarea unei doze, doza trebuie repetată.

Modificări ale dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, suspendarea tratamentului sau întreruperea tratamentului.

Reducerile dozei recomandate în caz de reacții adverse la suspensia orală de tovorafenib sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Reduceri ale dozei recomandate în caz de reacții adverse

Suprafața corporală	Prima reducere a dozei		A doua reducere a dozei	
	Volum	Doză	Volum	Doză
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

Modificările dozei recomandate în caz de reacții adverse la tovorafenib sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Modificări ale dozei recomandate în caz de reacții adverse

Severitatea reacției adverse ^a	Modificări ale dozei ^b
<i>Hemoragie și hemoragie intratumorală</i>	
- Intolerabil de gradul 2 - Gradul 3	Renunțați la administrare. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, reluați cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, luați în considerare întreruperea permanentă.
Prima apariție a oricărui grad 4	Renunțați la administrare. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, reluați cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, luați în considerare întreruperea permanentă.
Gradul 4 recurent	Întreruperea permanentă.
<i>Toxicitate cutanată, inclusiv fotosensibilitate</i>	
- Intolerabil de gradul 2 - Gradul 3 sau 4	Renunțați la administrare. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, reluați cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, luați în considerare întreruperea permanentă.
<i>Evenimente adverse hepatice</i>	
- AST sau ALT de gradul 3 - Bilirubină de gradul 3	Renunțați la administrare. Dacă se ameliorează la gradul ≤ 2 sau 0, reluați după cum urmează: - Dacă devierea de laborator se rezolvă în termen de 8 zile, reluați cu aceeași doză. - Dacă devierea de laborator nu se rezolvă în termen de 8 zile, reluați cu o doză mai mică.
Prima apariție a oricărui grad 4	Renunțați la administrare. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, reluați cu o doză mai mică. - Dacă nu se ameliorează, luați în considerare întreruperea permanentă.
Gradul 4 recurent	Întreruperea permanentă.
<i>Alte reacții adverse</i>	
- Intolerabil de gradul 2 - Gradul 3	Renunțați la administrare. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, reluați cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, luați în considerare întreruperea permanentă.
Gradul 4	Renunțați la administrare. - Dacă se ameliorează până la gradul 0-1, reluați cu o doză redusă. - Dacă nu se ameliorează, luați în considerare întreruperea.

^a Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse (NCI CTCAE) ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), versiunea 5.0.

^b Consultați Tabelul 2, pentru reduceri ale dozei recomandate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu teste ale funcției hepatice ușor anormale (definite ca bilirubină $\leq$ limita superioară a normalului [LSN] și aspartataminotransferază [AST] $>$ LSN sau bilirubină $> 1x$ până la $1,5 x$ LSN și orice AST). Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu teste ale funcției hepatice moderat anormale (definite ca bilirubină $> 1,5 x$ până la $3x$ LSN și orice AST) sau teste ale funcției hepatice sever anormale (definite ca bilirubină $> 3 x$ LSN și orice AST) (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu teste ale funcției hepatice moderat sau sever anormale trebuie monitorizați cu atenție atunci când sunt tratați cu tovorafenib.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² calculată prin ecuația Schwartz sau ecuația MDRD). Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Experiența clinică pediatrică cu tovorafenib este limitată, în special în intervalul de vârstă specific de la 6 luni la 2 ani. Siguranța și eficacitatea tovorafenib la copiii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ojemda este pentru administrare orală.

În cazul în care pacientul nu poate înghiți și are un tub nazogastric în situ, pulberea pentru suspensie orală poate fi administrată prin tub (vezi pct. 6.6).

Ojemda poate fi luată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2) și trebuie luată la o oră programată în mod regulat, o dată pe săptămână.

Ojemda trebuie administrată la copii și adolescenți sub supravegherea unui adult.

Pulberea pentru suspensie orală Ojemda trebuie reconstituită înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Înainte de prima utilizare a suspensiei orale, îngrijitorii (și, dacă este cazul, pacienții) trebuie instruiți cu privire la pregătirea, doza și administrarea corespunzătoare a Ojemda.

Instrucțiuni detaliate privind prepararea și administrarea pulberii pentru suspensie orală sunt prezentate la punctul 6.6 și la sfârșitul prospectului.

Pulberea pentru suspensie orală și comprimatele filmate pot fi utilizate interschimbabil (vezi RCP pentru tovorafenib 100 mg comprimate filmate). Pentru pacienții care nu pot înghiți sau cu SC mai mică de 0,9 m², trebuie furnizată suspensia orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragie intratumorală

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent evenimente de hemoragie intratumorală (inclusiv termenii hemoragie tumorală și hemoragie tumorală intracraniană) (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la riscul de hemoragie intratumorală în timpul tratamentului cu tovorafenib. Riscul de hemoragie tumorală poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a anticoagulantelor și a terapiei antiplachetare. Monitorizarea semnelor și simptomelor de hemoragie și evaluarea, după cum este indicat din punct de vedere clinic, trebuie efectuate în mod obișnuit. Apariția evenimentelor hemoragice trebuie gestionată prin reducerea sau întreruperea dozei sau a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Alte evenimente hemoragice

Au fost raportate foarte frecvent evenimente hemoragice la pacienții care iau tovorafenib. Dacă apare hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la riscul de hemoragie în timpul tratamentului cu tovorafenib. Riscul de hemoragie poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a anticoagulantelor și a terapiei antiplachetare. Monitorizarea semnelor și simptomelor de hemoragie și evaluarea, după cum este indicat din punct de vedere clinic, trebuie efectuate în mod obișnuit. Apariția evenimentelor hemoragice trebuie gestionată prin întreruperea dozei sau a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra creșterii

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent reduceri ale vitezei de creștere (vezi pct. 4.8). Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie informați cu privire la riscul de efect asupra creșterii în timpul tratamentului cu tovorafenib. Monitorizarea creșterii și dezvoltării trebuie efectuată înainte de inițierea, în mod obișnuit în timpul și după întreruperea tratamentului cu tovorafenib.

Evenimente adverse hepatice

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent evenimente hepatice legate în mod specific de creșterea alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și bilirubinei (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea testelor funcției hepatice inclusiv AST, ALT și bilirubină trebuie efectuată înainte de inițiere, la 1 lună după inițiere și în mod obișnuit în timpul tratamentului cu tovorafenib. Tratamentul trebuie întrerupt și reluat cu aceeași doză sau cu o doză redusă după îmbunătățire sau se întrerupe definitiv administrarea în funcție de severitate (vezi pct. 4.2).

Toxicitate cutanată, inclusiv fotosensibilitate

La pacienții tratați cu tovorafenib au fost raportate foarte frecvent erupții cutanate, inclusiv evenimente de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta apariția sau agravarea reacțiilor cutanate. Consultul dermatologic și inițierea îngrijirii de susținere trebuie considerate ca fiind indicate clinic. Pacienții și îngrijitorii trebuie informați cu privire la riscul de erupții cutanate și fotosensibilitate în timpul tratamentului cu tovorafenib. Se recomandă utilizarea de măsuri de precauție împotriva expunerii la razele ultraviolete, cum ar fi utilizarea de protecție solară ($SPF \geq 50$), ochelari de soare și/sau îmbrăcăminte de protecție în timpul tratamentului cu tovorafenib. Tratamentul trebuie întrerupt, reluat cu o doză redusă sau întrerupt permanent în funcție de severitatea reacției adverse (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8).

Femei cu potențial fertil/Contracepție la femei și bărbați

Înainte de a începe tratamentul la femeile cu potențial fertil, trebuie furnizate sfaturi adecvate cu privire la metodele eficiente de contracepție. Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive ne hormonale eficiente, cum ar fi o metodă de barieră în timpul tratamentului și timp de 28 de zile după ultima doză de tovorafenib (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin cu potențial de reproducere trebuie să utilizeze prezervative și măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tovorafenib și timp de 2 săptămâni după ultima doză (vezi pct. 4.6).

Tumori asociate neurofibromatozei de tip 1 (NF1)

Pe baza datelor neclinice din modelele NF1 fără modificări BRAF, tovorafenib poate promova creșterea tumorală la pacienții cu tumori asociate NF1 (vezi pct. 5.3). Trebuie confirmată dovada unei modificări a genei BRAF înainte de inițierea tratamentului cu tovorafenib.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra tovorafenib

Tovorafenib este un substrat pentru enzima metabolizantă CYP2C8.

Inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C8

Se preconizează că inhibitorii puternici sau moderați ai CYP2C8 vor crește expunerea la tovorafenib pe baza unei înțelegeri mecaniciste a eliminării acestuia, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse la tovorafenib (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de tovorafenib cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP2C8 (cum ar fi, gemfibrozil).

Inductori puternici sau moderați ai CYP2C8

Se preconizează că inductorii puternici sau moderați ai CYP2C8 vor reduce expunerea la tovorafenib pe baza unei înțelegeri mecaniciste a eliminării acestuia, ceea ce poate reduce eficacitatea tovorafenibului (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de tovorafenib cu un inductor puternic sau moderat al CYP2C8 (cum ar fi, carbamazepine).

Efectele tovorafenibului asupra altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Tovorafenib este un inductor al CYP3A. Se așteaptă ca administrarea concomitentă de tovorafenib să scadă expunerea anumitor substraturi ale CYP3A, ceea ce poate reduce eficacitatea acestor substraturi (vezi pct. 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă de tovorafenib cu anumite substraturi ale CYP3A (cum ar fi, tacrolimus), unde modificările minime ale concentrației pot duce la eșecuri terapeutice grave. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, monitorizați pacienții pentru pierderea eficacității, cu excepția cazului în care se recomandă altfel în RCP pentru substraturile CYP3A.

Administrarea concomitentă de tovorafenib cu contraceptive hormonale (substraturi ale CYP3A) poate face ca contraceptivele hormonale să fie ineficiente (vezi pct. 4.4, 4.6 și 5.2). Trebuie evitată administrarea concomitentă a contraceptivelor hormonale cu tovorafenib. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, în timpul administrării concomitente și timp de 28 de zile după întreruperea tratamentului cu tovorafenib trebuie utilizată o metodă contraceptivă ne hormonală suplimentară eficientă.

Substraturi ale CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9

Datele in vitro au indicat că tovorafenibul ar putea avea potențialul de a induce CYP1A2 și CYP2B6 și de a inhiba CYP2C8 și CYP2C9. Relevanța clinică a acestor constatări este necunoscută. Se recomandă monitorizare adecvată atunci când tovorafenib este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de aceste enzime.

Substraturi ale transportorilor

Datele in vitro au indicat că tovorafenibul ar putea avea potențialul de a inhiba BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și MATE1, relevanța clinică a acestor constatări fiind necunoscută. Se recomandă monitorizare adecvată atunci când tovorafenib este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale acestor transportori.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepție la femei și bărbați

Femeile cu potențial fertil trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu tovorafenib.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 28 de zile după întreruperea tratamentului cu tovorafenib. Tovorafenib poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale și trebuie utilizată o metodă eficientă de contracepție ne hormonală, cum ar fi o metodă de barieră (vezi pct. 4.5). Pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin cu potențial de reproducere trebuie să utilizeze prezervative și măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tovorafenib și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea tovorafenib la femeile gravide. Studiile pe animale au arătat toxicitate pentru reproducere (vezi pct. 5.3). Tovorafenib nu trebuie administrat femeilor gravide, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul potențial pentru făt. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu tovorafenib, pacienta trebuie informată cu privire la pericolul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă tovorafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul care este alăptat, prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tovorafenib și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele tovorafenib asupra fertilității la om. Pe baza constatărilor la animale, tovorafenib poate avea un impact asupra fertilității la bărbații și femeile cu potențial de reproducere și este posibil să nu fie reversibil (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tovorafenib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la tovorafenib trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a efectua sarcini care necesită raționament, abilități motorii sau cognitive. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul tovorafenib de a provoca oboseală, care poate afecta aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al tovorafenib se bazează pe date cumulate de la 137 de pacienți cu vârsta de 6 luni și peste, cu LGG pediatric recidivat sau refractar care prezintă o modificare BRAF într-un studiu clinic (FIREFLY-1, Brațul 1 și 2). Durata mediană a tratamentului a fost de 22,5 luni (interval 0,7 până la 32,1 luni). Caracteristicile populației din punct de vedere al siguranței au fost compuse din pacienți cu o vârstă mediană de 9 ani (interval de la 1 la 24 de ani); 3 (2 %) pacienți au avut vârsta cuprinsă între 6 luni și < 2 ani, 93 (68 %) pacienți au avut vârsta cuprinsă între 2 ani și < 12 ani, iar 41 (30 %) pacienți au avut vârsta de > 12 ani.

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament conform termenului preferat individual MeDRA au fost modificări ale culorii părului (77,4 %), creșterea creatinfosfokinazei sanguine (62,0 %), oboseală (60,6 %), anemie (60,6 %), vărsături (56,2 %), hipofosfatemie (52,6 %), cefalee (52,6 %), erupții maculopapulare (50,4 %), pirexie (46,7 %), întârzierea creșterii (43,1 %), piele uscată (40,9 %), creșterea aspartataminotransferazei (38,0 %), creșterea lactatdehidrogenazei sanguine (38,0 %), greață (37,2 %), constipație (36,5 %), infecții ale tractului respirator superior (35,8 %), dermatită acneiformă (34,3 %), epistaxis (32,1 %), scăderea apetitului (29,9 %) și paronichie (29,9 %).

Cele mai frecvente reacții adverse grave la medicament au fost întârzierea creșterii (6,6 %), vărsăturile (6,6 %) și hemoragia tumorală (5,1 %).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au condus la reducerea dozei de tovorafenib la > 5 % dintre pacienți au fost erupțiile maculo-papulare (5,1 %). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au dus la întreruperea dozei de tovorafenib la > 5 % dintre pacienți au fost pirexia (13,9 %), erupțiile maculo-papulare (10,2 %), vărsăturile (10,2 %), oboseala (5,8 %), greața (5,1 %), cefaleea (5,1 %) și creșterea alaninaminotransferazei (5,1 %).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea permanentă a tovorafenib la mai mult de un pacient au fost întârzierea creșterii (2,9 %) și hemoragia tumorală (2,9 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu tovorafenib în monoterapie în studiul FIREFLY-1 (n = 137) sunt prezentate în Tabelul 4. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de următoarea convenție privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse la medicament raportate la copii și adolescenți cu LGG în studiul FIREFLY-1 (n = 137)

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a tractului respirator superior, paronichie, infecție virală
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Apetit scăzut, hipokaliemie, hipoalbuminemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări oculare	
Frecvente	Blefarită, ochi uscat
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hemoragie ^b , hemoragie intratumorală ^c , înroșirea feței
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	Vărsături, greață, constipație, durere abdominală ^c , stomatită ^e , diaree ^f
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată ^g , modificări ale culorii părului, piele uscată ^h , dermatită acneiformă ⁱ , prurit, decolorare a pielii ^j , alopecie, reacție de fotosensibilitate
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Retard de creștere ^k , durere la nivelul extremităților, mialgie, artralgie
Tulburări generale	
Foarte frecvente	Oboseală, pirexie, edem ^l
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scăderea fosforului în sânge ^m , creșterea creatinfosfokinazei în sânge, creșterea lactatdehidrogenazei în sânge, creșterea aspartataminotransferazei, scăderea în greutate, creșterea alaninaminotransferazei, scăderea numărului de limfocite, creșterea bilirubinei în sânge, scăderea numărului de leucocite
Frecvente	Eozinofilie

^a Include termenii scăderea hemoglobinei.

^b Include termenii epistaxis, contuzie, sângerare gingivală, hematom, peteșii, hemoragie gastrointestinală, hematemeză, hematochezie, hemoragie gastrointestinală inferioară, purpură, hemoragie subdurală, hemoragie vaginală.

^c Include termenii hemoragie tumorală, hemoragie tumorală intracraniană.

^d Include termenii durere în partea superioară a abdomenului.

^e Include termenii ulcer aftos, ulceratii bucale, cheilită, cheilită unghiulară, ulceratii ale buzelor.

^f Include termenul enterocolită.

^g Include termenii erupție cutanată maculo-papulară, eczemă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pustuloasă, dermatită, erupție medicamentoasă, exfoliere cutanată, dermatită buloasă, erupție cutanată foliculară, erupție cutanată maculară, erupție cutanată pruriginoasă, eritem multiform, erupție cutanată veziculară.

^h Include termenii buze crăpate, buze uscate, xerodermie.

ⁱ Include termenul acnee.

^j Include termenii depigmentare a pielii, hiperpigmentare a pielii, hipopigmentare a pielii, nev melanocitar.

^k Include termenii buze crăpate, buze uscate, xerodermie.

^l Include termenii edem facial, umflarea feței, edem periorbital, umflarea ochilor, edem periferic, umflătură periferică, edem al buzelor, edem vulvar.

^m Include termenii hipofosfatemie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragie intratumorală (HIT)

În studiul FIREFLY-1, hemoragia intratumorală (inclusiv termenii hemoragie tumorală și hemoragie tumorală intracraniană) a fost observată la 13,9 % dintre pacienți, 3,6 % dintre pacienți au raportat evenimente de Grad ≥ 3 , 0,7 % dintre pacienți au raportat un Grad 5. Tovorafenib a fost întrerupt permanent din cauza evenimentelor de HIT la 3 % dintre pacienți. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 239,2 zile (mediana: 206 zile; interval 23-671 zile) și durata medie de apariție inițială a HIT a fost de 30,8 zile (mediana: 19,5 zile; interval: 1 zi până la 88 zile).

Alte evenimente hemoragice

În studiul FIREFLY-1, alte evenimente hemoragice au fost observate la 40,1 % dintre pacienții copii și adolescenți, cu reacții de Gradul ≥ 3 care au apărut la 2,2 %. Cel mai frecvent eveniment hemoragic (epistaxis) a fost raportat la 32,1 % dintre pacienți, iar majoritatea au fost de gradul 1. Un pacient a avut un eveniment de epistaxis de gradul 3. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 124,5 zile (mediana: 77 zile; interval 4,0-617 zile) și durata medie de apariție inițială a hemoragiei a fost de 78,1 zile (mediana: 9,0 zile; interval: (1 zi - 428 zile).

Retard de creștere

Pacienții tratați cu tovorafenib timp de până la 24 de luni au prezentat reduceri față de valoarea inițială a scorurilor Z pentru înălțime în comparație cu datele normative privind vârsta și sexul, deși copiii cu LGG pediatric pot avea rate de creștere modificate în comparație cu copiii fără cancer. În studiul FIREFLY-1, retardul de creștere au fost raportate la 44,5 % dintre pacienții cu vârsta de 18 ani sau mai puțin. Retardul de creștere a dus la întreruperea dozei la 54,1 % dintre pacienți și la reducerea dozei la 2,2 % dintre pacienți. Printre acei pacienți care au prezentat retard de creștere cărora li s-au efectuat radiografii ale mâinii pentru a evalua vârsta osoasă, nu a existat nicio dovadă de închidere prematură a plăcilor de creștere epifizară sau de avansare a vârstei osoase. Retardul de creștere a dus la întreruperea permanentă la 2,9 % dintre pacienți. Pacienții urmăriți după întreruperea tratamentului cu tovorafenib au prezentat recuperarea vitezei de creștere și creșterea scorurilor Z.

Evenimente adverse hepatice

În studiul FIREFLY-1, creșterea ALT a fost raportată la 24,8 % dintre pacienții care au luat tovorafenib. Creșterea AST a avut loc la 38 % dintre pacienții care au luat tovorafenib. Creșteri de grad ≥ 3 ale ALT și AST au fost observate la 5,8 % și, respectiv, 2,9 % dintre pacienți. În plus, creșterea bilirubinei a fost raportată la 14,6 % dintre pacienți. Timpul mediu până la debutul creșterii ALT a fost de 215 zile (interval 1-672 zile), creșterea AST a fost de 123,4 zile (interval 12-813 zile), iar creșterea bilirubinei a fost de 79,6 zile (interval 13-645,0 zile). Creșterea ALT care a dus la întreruperea dozei a apărut la 5,1 % dintre pacienți și la reducerea dozei la 1,5 % dintre pacienți, iar creșterea AST care a dus la întreruperea dozei a apărut la 2,9 % dintre pacienți și reducerea dozei la

0,7 % dintre pacienți. Creșterea bilirubinei care a dus la întreruperea dozei a apărut la 0,7 % dintre pacienți, fără a fi necesară reducerea dozei la niciun pacient.

Creșterea creatinfosfokinazei în sânge

În studiul FIREFLY-1, 62 % dintre pacienți au raportat evenimente de creștere a creatinfosfokinazei (CPK) în sânge. 12,4 % dintre pacienți au raportat evenimente de Grad ≥ 3 . Toate evenimentele au fost non-grave. Dintre cei care au raportat o creștere a CPK, majoritatea (61,2 %) au raportat o creștere în primele 4 săptămâni de la inițierea administrării de tovorafenib. Unii pacienți au avut mai multe episoade. Creșterea CPK a dus la o întrerupere a dozei la 3,6 % dintre pacienți. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 98,5 zile (mediana: 29 zile; interval: 4 zile până la 701 zile). Durata medie a apariției inițiale a evenimentului a fost de 238,4 zile (mediana: 122 zile; interval: 8 zile - 926 zile).

Anemie

În studiul FIREFLY-1, anemia a fost raportată la 61,3 % dintre pacienți. 13,1 % dintre pacienți au raportat evenimente de Grad ≥ 3 . Majoritatea acestor pacienți (54,8 %) au raportat un eveniment de anemie în decurs de 60 de zile de la inițierea tratamentului cu tovorafenib. Un pacient a prezentat un eveniment grav. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza anemiei; 2,2 % dintre pacienți au raportat anemie care a necesitat întreruperea dozei sau modificarea dozei. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 107,4 zile (mediana: 57 zile; interval 8 zile - 737 zile) Durata medie a apariției inițiale a anemiei a fost de 207,1 zile (mediana 89,5 zile; interval 1 zi - 826,0 zile).

Toxicitate cutanată, inclusiv fotosensibilitate

În studiul FIREFLY-1, erupția cutanată a apărut la 83,2 % dintre pacienți. Cele mai multe evenimente au fost ușoare, cu reacții de grad ≥ 3 raportate la 12,4 % dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la întreruperea dozei la 16,1 % dintre pacienți și la reducerea dozei la 8,8 % dintre pacienți și 1 pacient (0,7 %) a întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate pruriginoase. Timpul mediu până la debut de la inițierea tratamentului cu tovorafenib a fost de 87,6 zile (mediana: 14,5 zile; interval 1 zi - 617 zile), iar durata medie a apariției inițiale a erupției cutanate a fost de 103 zile (mediană: 43 zile; interval: 1 zi - 777 zile). Fotosensibilitatea a apărut la 14,6 % dintre pacienți, inclusiv un eveniment de gradul 3 la un singur pacient (0,7 %), și a dus la întreruperea dozei la un pacient (0,7 %).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există date referitoare la supradozajul cu tovorafenib. În caz de supradozaj, administrarea de tovorafenib trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie tratat cu măsuri de susținere și monitorizat corespunzător, după cum este necesar. Deoarece tovorafenib se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este probabil ca hemodializa să fie inefficientă în tratamentul supradozajului cu tovorafenib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agent antineoplazic, inhibitor de proteinkinază, inhibitor B-Raf de serintreoninkinază (RAF), codul ATC: L01EC04.

Mecanism de acțiune

Tovorafenib este o moleculă mică, selectivă, care pătrunde în sistemul nervos central (SNC), inhibitor al kinazei RAF de tip II al mutantului BRAF V600E, al BRAF de tip sălbatic și al kinazelor CRAF de tip sălbatic, inclusiv monomeri și dimeri RAF și fuziunea BRAF, suprimând activarea căii protein kinazei activate de mitogen (MAPK) (vezi pct. 5.3).

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

La doza recomandată de tovorafenib de 380 mg/m², pe cale orală, o dată pe săptămână (fără a se depăși 600 mg), nu s-a observat o creștere medie a intervalului QT cu > 20 de milisecunde.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tovorafenib a fost evaluată la pacienți cu vârsta de 6 luni și peste într-un studiu clinic multicentric, deschis, cu un singur braț (FIREFLY-1 [Brațul 1]). Pacienții eligibili (n = 76), cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 25 de ani, trebuiau să aibă un gliom pediatric de grad scăzut (LGG) recidivat sau refractar care prezintă o modificare BRAF activatoare pe baza testelor locale de laborator. De asemenea, pacienții trebuiau să aibă cel puțin o leziune măsurabilă, așa cum este definit de criteriile RANO 2010. Toți pacienții au primit cel puțin o linie de terapie sistemică anterioară și au avut dovezi documentate de progresie radiografică. Au fost excluși pacienții cu tumori care prezintă modificări moleculare activatoare suplimentare (de exemplu, mutații IDH1/2, mutații FGFR) sau pacienții cu diagnostic cunoscut sau suspectat de neurofibromatoză de tip 1 (NF1).

Pacienților li s-a administrat tovorafenib aproximativ 420 mg/m², pe cale orală, o dată pe săptămână (interval: 290 până la 476 mg/m², de 0,76-1,25 ori doza recomandată) în funcție de suprafața corporală, cu o doză maximă de 600 mg până la progresia bolii, pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 12 săptămâni.

Criteriile finale majore de eficacitate au fost rata generală de răspuns (ORR) a pacienților evaluați printr-o evaluare independentă pe baza criteriilor RANO-HGG (Evaluarea răspunsului în neurooncologia pentru gliomul de grad înalt), criteriul principal și RAPNO-LGG (Evaluarea răspunsului în neurooncologia pediatrică). Măsurătorile suplimentare ale rezultatului eficacității au fost durata răspunsului, timpul până la răspuns, ORR și supraviețuirea fără progresie (PFS) prin evaluare independentă pe baza criteriilor RANO-LGG (2011).

Vârsta mediană a fost de 8,5 ani (interval 2 până la 21 de ani); 14 pacienți aveau sub 6 ani, 42 între 6 și 12 ani, 15 între 12 și 16 ani și 6 pacienți cu vârsta peste 16 ani și sub 25 de ani; 53 % erau bărbați; 61 % erau albi și 93 % aveau un status de performanță Karnofsky/Lansky de 80 până la 100. Pacienții au primit o mediană de 3 scheme de tratament sistemic anterior (interval: 1 până la 9), inclusiv 22 %, 26 %, 21 % și 30 % care au primit 1, 2, 3 și, respectiv, > 3 scheme de tratament sistemic anterior. Cele mai frecvente terapii sistemice anterior au fost schemele de tratament de chimioterapie (carboplatină și vincristină). 46 de pacienți (60 %) au primit tratament anterior cu un inhibitor al căii kinazei MAP. Cele mai frecvente localizări tumorale au fost calea optică (51 %), structurile mediane profunde (12 %), trunchiul cerebral (8 %), cerebelul (7 %) și emisfera cerebrală (5 %). 63 de pacienți (83 %) au avut o fuziune sau rearanjare BRAF și 13 pacienți (17 %) au avut o mutație V600.

Durata mediană a tratamentului a fost de 23,7 luni (interval 0,7 până la 32,1 luni).

Conform protocolului, pacienții ar putea, de asemenea, să intre într-o pauză opțională de administrare a medicamentelor după finalizarea a 26 de cicluri de terapie/24 de luni de tratament și la discreția investigatorului: 43 % (33/76) pacienți se aflau într-o pauză de administrare a medicamentelor, 14 %

(11/76) pacienți au continuat tratamentul. Dintre pacienții care au intrat într-o pauză de administrare a medicamentelor, 3 pacienți (9,1 %) au fost tratați repetat cu tovorafenib după dovezi clinice sau radiografice de progresie a bolii.

Conform criteriilor RANO HGG, pentru evaluări independente, dintre cei 69 de pacienți evaluabili, ORR a fost de 71,0% (58,8; 81,3; ÎI 95%), 23,2% dintre pacienți având răspuns complet, 47,8% răspuns parțial și 21,7% boală stabilă. Durata mediană de răspuns a fost de 19,7 luni (95% ÎI: 13,7, NE [neestimat]).

Rezultatele privind eficacitatea conform criteriilor RAPNO LGG sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea bazate pe evaluarea independentă în studiul FIREFLY-1 (Brațul-1)

Parametru de eficacitate	RAPNO-LGG N = 76*
Rata generală de răspuns	
ORR (CR+PR+MR) ÎI 95 % ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Cel mai bun răspuns global	
Răspuns complet (CR), n (%)	0 (0)
Răspuns parțial (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Răspuns minor (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Boală stabilă (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Boală progresivă (PD), n (%)	13 (17,1%)
Durata răspunsului (DoR)	N = 40
Mediană (ÎI 95 %) ^b , luni	18,0 (12,0; 22,8)
Rata DoR la ≥ 12 luni (ÎI 95 %) ^b	65,0 % (48.2%, 77.6%)
Rata DoR la ≥ 24 luni (ÎI 95 %) ^b	25,6 % (11.4%, 42.6%)

Abrevieri:

RAPNO-LGG = Evaluarea răspunsului în neurooncologia pediatrică pentru gliom de grad scăzut (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma); ÎI = interval de încredere.

*Cel puțin o leziune măsurabilă prin criteriile imagistice relevante la intrarea în studiu pe baza criteriilor RAPNO-LGG.

^aPe baza intervalului exact de încredere Clopper-Pearson.

^bPe baza estimării Kaplan-Meier.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiului FIREFLY-2 până în iulie 2030 privind Ojemda la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul gliomului pediatric de grad scăzut (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai tovorafenib sunt prezentați ca medie (CV%), cu excepția cazului în care se indică altfel. Pe baza modelării pop-PK, concentrația maximă la starea de echilibru a tovorafenib

($C_{\max}$) este de 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23 %), iar aria de sub curba concentrație-timp (ASC) este de 508 $\mu\text{g.h/ml}$ (31 %). Timpul până la atingerea stării de echilibru a tovorafenib este de 12 zile (33 %). Expunerea la tovorafenib crește proporțional cu doza. Nu are loc o acumulare de tovorafenib semnificativă din punct de vedere clinic.

Absorbție

Pe baza studiului clinic la voluntari sănătoși, timpul median (minim, maxim) de atingere a concentrației plasmatice maxime ($T_{\max}$) pentru tovorafenib este de 3 ore (1,5; 4 ore), după o singură doză cu comprimate sau suspensie orală.

Efectul alimentelor

Pe baza studiului clinic la voluntari sănătoși, nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale $C_{\max}$ și ASC ale tovorafenib în urma administrării comprimatelor cu o masă bogată în grăsimi (aproximativ 859 calorii totale, 54 % grăsimi) comparativ cu condițiile de repaus alimentar, dar $T_{\max}$ a fost întârziat la 6,5 ore.

Distribuție

Pe baza modelării farmacocinetice pop-PK, volumul aparent de distribuție al tovorafenib este de 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenib este legat în proporție de 97,5 % de proteinele plasmatice umane *in vitro*. Tovorafenib este legat în proporție mare de proteine de albumină (≈ 95 %) și legat moderat de glicoproteina acidă alfa-1 (AAG) (≈ 42 %).

Metabolizare

Tovorafenib este metabolizat în principal de aldehidoxidază și CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 și CYP2C19 metabolizează tovorafenibul într-o măsură mai mică.

Studii privind interacțiunile medicamentoase

Studii in vitro

Enzime CYP450: Tovorafenib inhibă CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A, dar nu inhibă CYP1A2, CYP2B6 și CYP2D6 potențial la concentrații relevante din punct de vedere clinic. Tovorafenib induce CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 și CYP2C19 potențial la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Sisteme de transportori: Tovorafenib nu este un substrat al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), al glicoproteinei P (P-gp), OATP1B1 și OATP1B3. Tovorafenib nu a fost evaluat ca substrat al OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K și OCT2. Tovorafenib inhibă BCRP, OATP1B1, OATP1B3 și MATE1 potențial la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Eliminare

Pe baza modelării pop-PK, timpul de înjumătățire terminal al tovorafenib este de aproximativ 56 de ore (33 %), iar clearance-ul aparent este de 0,7 l/h/m^2 (31 %). Pe baza studiului clinic la voluntari sănătoși, în urma administrării unei doze orale unice de tovorafenib radiomarcant, 66,1 % din doza totală radiomarcată a fost recuperată în fecale (8,6 % nemodificată) și 28,7 % din doză a fost recuperată în urină (0,2 % nemodificată).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pe baza modelării farmacocinetice pop-PK, nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tovorafenibului în funcție de vârstă (interval: 1 până la 94 de ani). $C_{\max}$ și ASC la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 11 luni și 17 ani s-au încadrat în intervalul de valori observate la adulții cărora li s-a administrat aceeași doză per suprafață corporală.

Pacienți cu insuficiență renală

Pe baza modelării farmacocinetice pop-PK, nu au fost observate diferențe semnificative clinic ale tovorafenib la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($(\text{eGFR}) \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ calculat prin ecuația Schwartz sau ecuația MDRD).

Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza modelării farmacocinetice pop-PK a datelor PK derivate din studiile clinice, nu au fost observate diferențe semnificative clinic ale tovorafenib la pacienții cu teste ale funcției hepatice ușor anormale (definite ca bilirubină $\leq$ limita superioară a normalului [LSN] și aspartataminotransferază (AST) $>$ LSN sau bilirubină > 1 până la $1,5 \times$ LSN și orice AST). Tovorafenib nu a fost studiat la pacienții cu teste ale funcției hepatice moderat anormale (definite ca bilirubină $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ LSN și orice AST) sau cu teste ale funcției hepatice sever anormale (definite bilirubină totală $> 3 \times$ LSN și orice AST) (vezi pct. 4.2).

Rasă

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tovorafenibului în funcție de rasă (albă, neagră, asiatică).

Sex

Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tovorafenibului în funcție de sex.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Expunerea la tovorafenib este asociată cu reducerea scorurilor Z de înălțime pentru vârstă la copii și adolescenți. Riscul redus de înălțime pentru vârstă persistă în timpul tratamentului cu tovorafenib. Expunerea mai mare la tovorafenib a fost asociată cu un risc crescut de reacții adverse, cum ar fi erupții cutanate și valori crescute ale enzimelor hepatice (AST și ALT) (vezi pct. 4.8). Relația expunere-răspuns pentru rata de răspuns globală bazată pe RAPNO-LGG nu a fost semnificativă din punct de vedere clinic în intervalul de doze de 290 până la 476 mg/m^2 (de 0,76-1,25 ori doza recomandată).

5.3 Date preclinice de siguranță

In vitro, tovorafenib a crescut fosforilarea ERK a kinazei reglementate de semnalul extracelular la concentrații relevante din punct de vedere clinic în celulele cu neurofibromatoză de tip 1 - pierderea funcției (NF1-LOF), sugerând activarea, mai degrabă decât inhibarea, căii MAP kinazei. Într-o modelare de neurofibrom plexiform pe șoarece modificat genetic NF1 fără modificare BRAF, tovorafenib nu a avut activitate antitumorală (vezi pct. 4.4). și, deși nu este semnificativ din punct de vedere statistic, a fost observată o creștere a volumului tumoral la 2/12 șoareci (aproximativ 17 %).

În celulele HEK293 transfectate cu hERG, canalul hERG a fost inhibat, indicând un potențial de prelungire a intervalului QT. Concentrația inhibitorie la jumătatea maximă a fost de $8,9 \mu\text{M}$, care este de 32 de ori mai mare decât concentrația plasmatică clinică a substanței libere la adulți.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: Tovorafenib nu a fost carcinogen într-un studiu de 26 de săptămâni (sau 6 luni) la șoareci transgenici la expuneri de aproximativ 0,6 ori expunerea la om (ASC) la doza recomandată la om. Pe baza studiilor *in vitro* și *in vivo*, tovorafenib nu este considerat genotoxic la expuneri relevante clinic. Într-un studiu preliminar privind dezvoltarea embrionară și fetală pe șobolani, s-a observat pierderea totală a puilor din cauza resorbțiilor precocice la toate femelele expuse la niveluri de expunere mai mici decât doza recomandată la om. Acest lucru a dus la faptul că nu există fetoși disponibili pentru examinare ulterioară și explică absența unor studii ulterioare de dezvoltare (studii pivot de dezvoltare embriofetală și studiu de dezvoltare prenatală și postnatală).

Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie pe femele de șobolan, tovorafenib a scăzut numărul de sarcini, corpi luteali și embrioni vii, precum și a crescut pierderile postimplantare la doze de aproximativ 0,8 ori expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC.

În studiile de toxicitate cu doze repetate pe șobolani cu o durată de până la 3 luni, constatările legate de tovorafenib la șobolanii femele au inclus creșterea reversibilă a grosimii mucoasei vaginale, creșterea dimensiunii și/sau a numărului de corpi hemoragici și hemoragie și foliculi chistici nereversibili, scăderea corpilor luteali și hiperplazia celulelor interstițiale au fost observate la nivelul ovarelor la doze de aproximativ 0,4 ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC. La șobolanii masculi, tovorafenib a redus greutatea epididimului și a testiculelor, ceea ce s-a corelat cu degenerarea/atrofia tubulară reversibilă a testiculelor și a redus sperma epididimală la doze de aproximativ 0,3 ori expunerea la om la doza recomandată pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Copovidonă
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Lauril sulfat de sodiu
Simeticonă
Maltodextrină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Sucraloză
Aromă artificială de căpșuni (care conține maltodextrină, triacetină, aromă artificială)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru suspensie orală;
3 ani.

Suspensie orală reconstituită:
15 minute

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip III de 30 ml cu sigiliu de inducție și capac alb din polipropilenă.

Fiecare ambalaj conține un flacon, o seringă dozatoare orală de 20 ml și un adaptor pentru flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Instrucțiunile de utilizare trebuie citite cu atenție de fiecare dată înainte de a prepara o doză de Ojemda.
- Medicul sau farmacistul trebuie să arate pacientului sau persoanei care are grijă de pacient cum să prepare, să măsoare și să administreze corect o doză de Ojemda.

- Flaconul este din sticlă. Acest medicament nu trebuie utilizat dacă flaconul este spart sau deteriorat sau dacă sigiliul de siguranță de sub capac este rupt sau lipsește.
- Pentru prepararea Ojemda trebuie utilizat un volum de 14 ml de apă doar la temperatura camerei.
- Din fiecare flacon preparat se va utiliza un volum de maxim 12 ml de Ojemda. Dacă doza prescrisă este mai mare de 12 ml (300 mg), împărțiți doza cât mai egal posibil între fiecare flacon preparat (de exemplu, 6 ml și 7 ml pentru o doză de 325 mg). Preparați primul flacon și administrați doza înainte de a prepara al doilea flacon.
- Fiecare doză trebuie administrată în decurs de 15 minute după prepararea medicamentului.

Instrucțiuni pentru reconstituirea pulberii Ojemda pentru suspensie orală

Notă: dacă este nevoie de mai mult de un flacon pentru doza prescrisă, flacoanele trebuie reconstituite unul câte unul. Împărțiți doza cât mai egal posibil între fiecare flacon preparat.

Această procedură trebuie efectuată pe o suprafață de lucru curată și plană, cu mâinile curate.

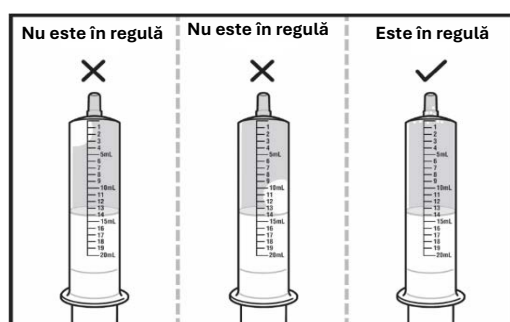
Pasul 1: umpleți o măsură dozatoare pe jumătate cu apă la temperatura camerei. **Nu utilizați apă rece.**

Pasul 2: trageți în sus pistonul seringii dozatoare orale pentru a extrage apă exact până la marcajul de 14 ml.

Pasul 3: întoarceți vârful seringii dozatoare orale în sus și verificați dacă există bule de aer. Dacă apar bule mari de aer în siringa dozatoare orală, împingeți apa înapoi în măsura dozatoare și apoi extrageți din nou apă până la marcajul de **14 ml**. **Repețiți acest pas** până când nu există bule de aer mari.

Prezența bulelor mici de aer este permisă (vezi Figura 1)

Figura 1



Pasul 4: deschideți flaconul cu pulbere apăsând ferm pe capac și rotindu-l spre stânga (în sens invers acelor de ceasornic). Nu utilizați medicamentul dacă flaconul este spart, deteriorat sau dacă sigiliul de siguranță de sub capac este rupt sau lipsește. **Nu aruncați capacul.**

Pasul 5: utilizând siringa dozatoare orală, injectați exact 14 ml de apă în flacon (vezi Figura 2).

Imediat, puneți capacul înapoi pe flacon împingând în jos în timp ce răsuciți capacul spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic). Agitați bine flaconul, timp de 60 de secunde, în toate direcțiile.

Întoarceți flaconul cu partea de sus în jos, pentru a verifica dacă există pulbere lipită de interiorul flaconului (vezi Figura 3). Dacă vedeți în continuare pulbere în flacon, continuați să agitați flaconul timp de încă 15 secunde, până când nu mai vedeți pulberea în interiorul flaconului. **Nu agitați flaconul mai mult de 2 minute în total.** Dacă încă mai vedeți pulbere în flacon, solicitați un flacon nou.

Figura 2

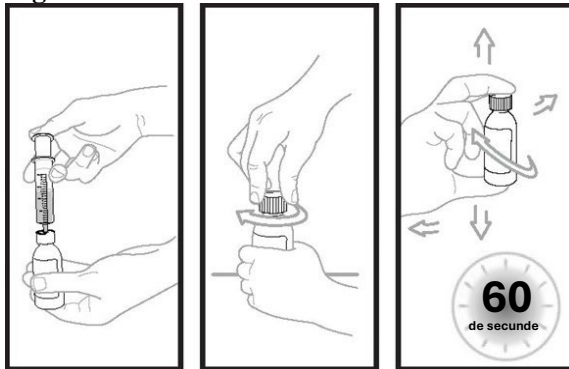
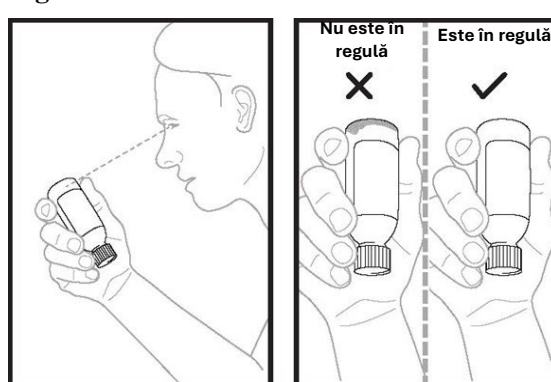


Figura 3



Pasul 6: întoarceți din nou flaconul cu partea de sus în jos și agitați prin rotire, timp de 30 de secunde (vezi Figura 4). Scoateți capacul și verificați să nu rămână resturi solide în gâtul flaconului. Dacă observați resturi solide în gâtul flaconului atunci când scoateți capacul, închideți din nou flaconul, întoarceți-l cu partea de sus în jos și agitați prin rotire, timp de încă 15 secunde.

Lăsați flaconul să stea timp de 60 de secunde, pentru a permite ca cea mai mare parte a spumei să se așeze. **Notă:** spumarea în flacon va reduce cantitatea de Ojemda pentru suspensia orală.

Figura 4



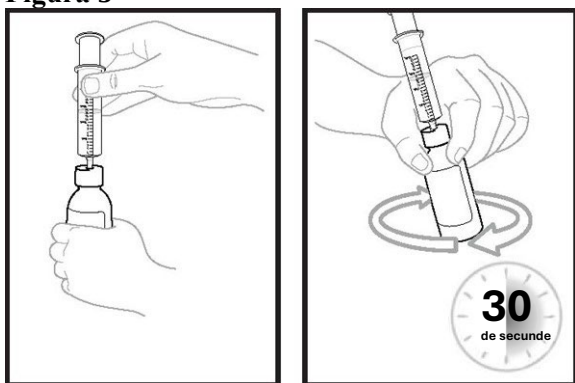
Pasul 7: introduceți ferm adaptorul pentru flacon în flacon, împingându-l cu putere în partea de sus a flaconului. Marginea superioară a adaptorului pentru flacon trebuie să fie la același nivel cu partea de sus a flaconului.

Nu scoateți adaptorul pentru flacon după ce a fost introdus în flacon.

Pasul 8: verificați doza prescrisă în mililitri (ml). Trageți aer în seringă dozatoare orală, trăgând pistonul în afară, până când se atinge doza prescrisă.

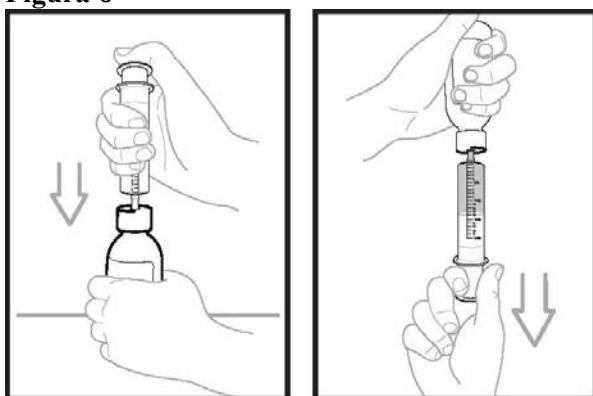
Pasul 9: introduceți vârful seringii de dozatoare orale în adaptorul pentru flacon. Vârful seringii dozatoare orale trebuie să se potrivească perfect în orificiul adaptorului pentru flacon. Cu seringă dozatoare orală la locul ei și ținând flaconul de locul unde vârful seringii dozatoare orale se introduce în adaptorul pentru flacon, agitați prin rotire suspensia orală, timp de 30 de secunde (vezi Figura 5).

Figura 5



Pasul 10: injectați aerul din seringă dozatoare orală în flacon (vezi Figura 6). Țineți seringă dozatoare orală la locul ei și întoarceți flaconul cu partea de sus în jos. Pentru a măsura doza prescrisă, țineți vârful seringii dozatoare orale orientat în sus și trageți în jos de piston, până când partea de sus a pistonului se aliniază cu doza prescrisă în mililitri.

Figura 6



Pasul 11: în timp ce seringă este încă introdusă în adaptorul din flacon, îndepărtați orice bule de aer din seringă dozatoare orală, împingând ușor Ojemda înapoi în flacon și apoi trăgând din nou în jos de piston pentru a extrage doza prescrisă.

Repetăți acest pas, până când observați că rămân puține bule de aer sau nu mai sunt bule de aer sau dacă ați extras doza greșită în seringă dozatoare orală. Utilizați numai până la 12 ml de Ojemda din fiecare flacon preparat.

Pasul 12: lăsați vârful seringii dozatoare orale în adaptorul pentru flacon și rotiți cu grijă flaconul menținut în poziție verticală. Așezați din nou flaconul pe o suprafață de lucru plană. Scoateți încet vârful seringii dozatoare orale din adaptorul pentru flacon, trăgând ușor drept în sus. Ojemda **este gata pentru administrare.**

Administrare cu ajutorul unei seringi pentru administrare orală

După ce suspensia este preparată, plasați vârful seringii dozatoare spre interiorul gurii, vârful atingând interiorul oricăruia dintre obraji, apoi împingeți încet medicamentul în gură, apăsând pe piston. Nu apăsați pistonul cu forță. Acest lucru poate provoca sufocare. Lăsați copilul să înghită în timp ce administrați Ojemda.

Administrare prin sondă de alimentare

Utilizați doar o sondă de alimentare cu o dimensiune minimă de 12 French. Clătiți sonda de alimentare conform instrucțiunilor producătorului, înainte de administrarea suspensiei. Folosiți o seringă ENFit pentru a aspira suspensia din flacon, apoi introduceți suspensia în sonda de alimentare cu un adaptor ENFit. La final, clătiți sonda de alimentare după administrare, conform instrucțiunilor producătorului.

Dacă sunt necesare 2 flacoane pentru a prepara doza necesară, repetați pașii 1-12 și administrați imediat restul dozei. Asigurați-vă că administrați întreaga doză de Ojemda.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2025/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: ZZ luna AAAA
Data ultimei reînnoiri a autorizației: ZZ luna AAAA

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, punctul 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța tovorafenib în tratamentul pacienților cu vârsta de 6 luni și peste cu gliom de grad scăzut (LGG) la copii și adolescenți care prezintă o fuziune sau rearanjare BRAF sau o mutație BRAF V600, DAPP trebuie să efectueze și să depună raportul final al studiului de fază III randomizat, cu grupuri paralele, cu două brațe (FIREFLY-2) pentru a evalua eficacitatea și siguranța monoterapiei cu tovorafenib, comparativ cu chimioterapia standard de îngrijire (SoC) la pacienți cu gliom pediatric de grad scăzut care prezintă o modificare a genei fibrosarcomului accelerat rapid (RAF) care necesită terapie sistemică de primă linie.	30 aprilie 2032
DAPP trebuie să genereze date farmacocinetice suplimentare la pacienții copii cu vârsta sub 2 ani și să prezinte un model farmacocinetic populațional actualizat care să includă aceste date, inclusiv o evaluare a expunerii sistemice și, dacă este necesar, recomandări de scheme terapeutice revizuite pentru acest subgrup de pacienți.	30 Aprilie 2032

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ojemda 100 mg comprimate filmate
tovorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tovorafenib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat
16 comprimate filmate
20 comprimate filmate
24 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2025/001 16 comprimate filmate
EU/1/26/2025/002 20 comprimate filmate
EU/1/26/2025/003 24 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ojemda 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ojemda 100 mg comprimate
tovorafenib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Ipsen Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIE DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ojemda 25 mg/ml pulbere pentru suspensie orală
tovorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, un flacon de suspensie orală eliberează 300 mg în 12 ml de tovorafenib la o concentrație de 25 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală.

Conține 1 flacon, 1 adaptor pentru flacon, 1 seringă dozatoare orală.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în decurs de 15 minute de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2025/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ojemda 25 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ojemda 25 mg/ml pulbere pentru suspensie orală
tovorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, un flacon de suspensie orală eliberează 300 mg în 12 ml de tovorafenib la o concentrație de 25 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru suspensie orală.
Pentru o singură utilizare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de reconstituire.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 15 minute de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2025/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ojemda 100 mg comprimate filmate tovorafenib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le poate avea copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze acest medicament deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca copilul dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, dar în prospect va scrie doar „copilul dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ojemda și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a administra Ojemda
3. Cum să administrați Ojemda
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ojemda
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ojemda și pentru ce se utilizează

Ojemda conține substanța activă tovorafenib și aparține unui grup de medicamente cunoscute sub numele de inhibitori ai proteinkinazei.

Se utilizează la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste pentru a trata gliomul pediatric de grad scăzut. Acesta este un tip de tumoră cerebrală care se formează în celulele gliale care susțin și protejează celulele nervoase din creier și măduva spinării. Gliomelor li se atribuie un grad de la 1 la 4, care indică cât de agresive sunt celulele tumorale. Gradele 1 și 2 sunt considerate gliome de grad scăzut.

Ojemda este utilizat la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste a căror tumoră cerebrală:

- are o anomalie în gena BRAF (fuziune BRAF sau rearanjament, sau mutație BRAF V600)
- a revenit după tratamentul anterior sau nu a răspuns la tratamentul anterior. Medicul va efectua un test pentru a se asigura că Ojemda este potrivit pentru copilul dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul.

2. Ce trebuie să știți înainte de a administra Ojemda

Nu administrați Ojemda

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la tovorafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a administra Ojemda, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră. Medicul trebuie să știe dacă copilul dumneavoastră:

- are **probleme de sângerare, Ojemda poate cauza probleme de sângerare, inclusiv sângerare în interiorul tumorii**. Utilizarea medicamentelor care previn coagularea sângelui, cum sunt anticoagulantele sau terapia antiplachetară, pot crește riscul acestor probleme de sângerare în timpul tratamentului cu Ojemda. Dacă apar probleme de sângerare, medicul poate să întrerupă, să reia administrarea dar cu o doză redusă sau să oprească permanent tratamentul cu Ojemda, în funcție de gravitate. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome, inclusiv:
 - sângerări nazale;
 - dureri de cap;
 - tuse cu sânge sau cheaguri de sânge;
 - vărsături cu sânge sau vărsături cu aspect de zaț de cafea;
 - scaune de culoare roșie sau neagră, cu aspect de gudron;
 - confuzie;
 - vorbire neclară;
 - amețeli;
 - senzație de slăbiciune.
- are **probleme ale pielii**. Ojemda poate provoca erupție pe piele, inclusiv fotosensibilitate (o afecțiune în care pielea devine foarte sensibilă la lumina soarelui sau alte forme de lumină ultravioletă și se poate arde ușor). Trebuie să încercați să evitați expunerea directă a copilului la soare, deoarece aceasta poate duce la reacții la nivelul pielii. Se recomandă utilizarea de măsuri de precauție, cum ar fi utilizarea de protecție solară ($SPF \geq 50$), ochelari de soare și/sau îmbrăcăminte de protecție în timpul tratamentului cu Ojemda. Este posibil ca medicul să întrerupă, să reia administrarea dar cu o doză redusă sau să oprească permanent tratamentul, în funcție de gravitatea reacției. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome, inclusiv
 - observați umflături pe zone ale pielii care prezintă modificări de culoare;
 - descumare, roșeață sau iritație a pielii;
 - vezicule;
 - erupție pe piele.

Ce va verifica medicul copilului dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului

- Copilului dumneavoastră i se vor efectua analize de sânge pentru a vedea cât de bine funcționează ficatul înainte de începerea tratamentului, la o lună după începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului cu Ojemda. Acest lucru este necesar deoarece Ojemda poate afecta funcția hepatică. Dacă se întâmplă acest lucru, medicul poate să reducă doza, să întrerupă sau să oprească definitiv tratamentul.
- Medicul va monitoriza creșterea copilului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului, în mod regulat în timpul tratamentului și după încheierea tratamentului. Acest lucru este necesar deoarece Ojemda poate încetini rata de creștere a copilului dumneavoastră.

Copii cu vârsta sub 6 luni

Ojemda nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 luni. Nu este studiat pentru această grupă de vârstă.

Ojemda împreună cu alte medicamente

Înainte de a începe tratamentul cu Ojemda, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală.

Acest lucru este foarte important, deoarece unele medicamente pot afecta modul în care Ojemda funcționează sau pot crește probabilitatea ca copilul dumneavoastră să aibă reacții adverse. Ojemda poate afecta, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

- gemfibrozil, un medicament utilizat pentru tratarea valorilor crescute de colesterol și grăsimi din sânge
- carbamazepină, un medicament utilizat pentru oprirea convulsiilor
- tacrolimus: un medicament utilizat pentru a suprima sistemul imunitar al organismului sau pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă un transplant de organe
- contraceptive: dacă utilizați contraceptive orale hormonale, trebuie să utilizați și o metodă contraceptivă de tip barieră fiabilă (vezi Sarcina, alăptarea și fertilitatea)

Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre aceste medicamente (sau dacă nu sunteți sigur). Medicul poate decide ajustarea dozei.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Deși acest medicament va fi utilizat în principal la copiii mici, acesta poate fi utilizat și la pacientele mai în vârstă care pot concepe. Această secțiune este dedicată acestor paciente

- Dacă sunteți gravidă sau dacă credeți că puteți fi gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Ojemda poate dăuna potențial unui copil nenăscut.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului. Datele obținute din studiile la animale au arătat că Ojemda poate afecta copilul nenăscut.

Dacă fiica dumneavoastră poate rămâne gravidă, medicul îi va face un test înainte de a începe tratamentul cu Ojemda.

Contracepția

Dacă fiica dumneavoastră ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizeze o metodă sigură de control al nașterii (contracepție) în timpul tratamentului cu Ojemda și timp de cel puțin 28 de zile după ultima doză de Ojemda.

În timpul tratamentului cu Ojemda este posibil ca metodele contraceptive care conțin hormoni (cum ar fi pilulele contraceptive, injecțiile sau plasturii) să nu funcționeze bine. Trebuie utilizată o metodă non-hormonală eficientă de barieră contraceptivă (de exemplu, prezervativ), pentru a evita riscul de sarcină în timpul administrării Ojemda. Adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Dacă fiul dumneavoastră poate concepe un copil, acesta trebuie să utilizeze metode contraceptive non-hormonale eficiente în timpul tratamentului cu Ojemda și timp de 2 săptămâni de la ultima doză de Ojemda.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Ojemda poate trece în laptele matern. Fiica dumneavoastră nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul despre cel mai bun mod de a hrăni bebelușul în această perioadă.

Fertilitatea

Efectele Ojemda asupra fertilității nu sunt cunoscute. Acest medicament poate avea un impact potențial asupra fertilității bărbaților și femeilor și efectele acestuia pot să nu fie reversibile. Opțiunile de îmbunătățire a șanselor copilului dumneavoastră de a avea copii în viitor trebuie discutate cu medicul copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ojemda poate avea reacții adverse care pot afecta capacitatea copilului dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta/scuterul, de a folosi utilaje sau de a participa la alte activități care necesită vigilență. Dacă copilul dumneavoastră are probleme cu vederea sau se simte obosit(ă) sau slăbit(ă) sau dacă nivelul său de energie este scăzut, ar trebui să evite astfel de activități.

Descrierea acestor reacții poate fi găsită la pct. 4.

Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur(ă) de ceva. Boala, simptomele și situația de tratament a copilului dumneavoastră pot afecta, de asemenea, capacitatea acestuia de a participa la astfel de activități.

Ojemda conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat filmat de 100 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să administrați Ojemda

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Cât de mult să administrați

Medicul va decide doza corectă de Ojemda, în funcție de dimensiunea corporală a copilului dumneavoastră, inclusiv greutatea și înălțimea.

Este posibil ca medicul să decidă că copilului dumneavoastră trebuie să i se administreze o doză mai mică dacă prezintă reacții adverse.

Tratamentul va continua atât timp cât copilul dumneavoastră beneficiază de acesta și nu apar efecte secundare inacceptabile.

Cum să administrați

Copilul dumneavoastră trebuie să înghită comprimatele întregi, cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate, tăiate sau zdrobite. Administrați Ojemda o dată pe săptămână, cu sau fără alimente.

Dacă copilul dumneavoastră nu poate înghiți comprimate, Ojemda este disponibil și sub formă de pulbere pentru suspensie orală.

Dacă administrați Ojemda mai mult decât trebuie

Dacă ați administrat prea mult Ojemda, **contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală** pentru recomandări. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Ojemda și acest prospect.

Dacă uitați să administrați Ojemda

- Dacă doza săptămânală de Ojemda este întârziată cu 3 zile sau mai puțin, administrați-o imediat ce vă amintiți. Administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în următoarea zi programată, conform programului stabilit.
- Dacă doza de Ojemda este întârziată cu mai mult de 3 zile, săriți peste această doză și administrați copilului dumneavoastră următoarea doză, în următoarea zi programată, conform programului stabilit.

Dacă copilul dumneavoastră vomită după ce a luat Ojemda

Dacă copilul dumneavoastră vomită imediat după ce a luat Ojemda, administrați din nou doza copilului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur(ă) dacă trebuie să administrați o altă doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să administrați Ojemda

Administrați Ojemda atât timp cât vă recomandă medicul. Nu vă opriți decât dacă medicul vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Opriți utilizarea acestui medicament și solicitați asistență medicală de urgență dacă copilul dumneavoastră are oricare dintre următoarele simptome:

- Sângerare severă, cum ar fi sângerarea nazală care nu se oprește.
- Semne de sângerare tumorală, cum ar fi furnicături bruște, slăbiciune, amorțeală sau durere de cap bruscă și severă, greață sau vărsături, confuzie sau vorbire neclară.
- Erupții pe piele, erupții pe piele acneiforme, descuamare a pielii, roșeață sau iritație a pielii, umflături sau papule mici, vezicule. Acestea pot fi semne de erupții pe piele grave.
- Arsuri solare după expunerea la soare (se recomandă utilizarea de măsuri de precauție împotriva expunerii la lumină, cum ar fi utilizarea de protecție solară (SPF $\geq$ 50), ochelari de soare și/sau îmbrăcăminte de protecție).

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Modificări ale culorii părului
- Oboseală (extenuare)
- Număr scăzut de globule roșii din sânge, care poate provoca oboseală și paloare a pielii (anemie)
- Valori crescute ale enzimelor (creștere a valorii creatinfosfokinazei din sânge), o enzimă eliberată în sânge atunci când mușchiul este deteriorat
- Stare de rău (vărsături)
- Valori scăzute de fosfat în sânge (hipofosfatemie)
- Durere de cap
- Piele uscată
- Febră (pirexie)
- Creștere lentă (întârziere a creșterii)
- Acnee
- Creștere a valorilor enzimelor din ficatul copilului dumneavoastră (creștere a valorii aspartat aminotransferazei)
- Creștere a valorilor enzimelor (creștere a valorii lactat dehidrogenazei din sânge), ceea ce poate indica faptul că copilul dumneavoastră are un anumit tip de leziuni ale țesuturilor
- Senzație de rău (greață)
- Constipație
- Infecție la nivelul nasului și gâtului (infecție a căilor respiratorii superioare)
- Umflare (edem)
- Infecție a patului unghial (paronichie)
- Poftă de mâncare scăzută
- Dureri de burtă (durere abdominală)
- Valori scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie)
- Inflamație a mucoasei de la nivelul gurii (stomatită)
- Mâncărime la nivelul pielii (prurit)
- Diaree
- Pierdere în greutate (scădere în greutate)
- Creștere a valorilor enzimelor din ficatul copilului dumneavoastră (creștere a valorii alanin aminotransferazei)
- Dureri la nivelul picioarelor și brațelor (durere la nivelul extremităților)
- Modificări ale culorii pielii
- Cădere a părului (alopecie)

- Durere la nivelul mușchilor (mialgie)
- Scădere a numărului de limfocite, un tip de celule albe din sânge
- Creștere a valorii unui produs de descompunere al globulelor roșii (creștere a valorii bilirubinei din sânge)
- Valori scăzute de albumină în sânge (hipoalbuminemie)
- Valori scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)
- Durere la nivelul articulațiilor (atralgie)
- Infecție virală
- Scădere a numărului de celule albe din sânge
- Înröșire a pielii (înröșire a feței)

Frecvente (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Creștere a numărului de eozinofile, un tip de celule albe din sânge
- Inflamație a marginilor pleoapelor (blefarită)
- Uscare a ochilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dvs. are reacții adverse, discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ojemda

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta blisterului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ojemda

- Substanța activă este tovorafenib. Fiecare comprimat filmat conține tovorafenib 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul comprimatului: dioxid de siliciu anhidru coloidal, copovidonă, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, celuloză microscristalină.
Filmul: hipromeloză, macrogol, dioxid de titan, oxid galben de fer, oxid roșu de fer.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Cum arată Ojemda și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Ojemda 100 mg sunt ovale, portocalii, cu marcaj “100” pe o față și “D101” pe cealaltă față. Sunt disponibile în blistere cu 4, 5 sau 6 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 16, 20 sau 24 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

Ojemda 25 mg/ml pulbere pentru suspensie orală tovorafenib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le poate avea copilul dumneavoastră. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze acest medicament deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca copilul dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, dar în prospect va scrie doar „copilul dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ojemda și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ojemda
3. Cum să administrați Ojemda
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ojemda
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ojemda și pentru ce se utilizează

Ojemda conține substanța activă tovorafenib și aparține unui grup de medicamente cunoscute sub numele de inhibitori ai protein kinazei.

Se utilizează la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste pentru a trata gliomul pediatric de grad scăzut. Acesta este un tip de tumoră cerebrală care se formează în celulele gliale care susțin și protejează celulele nervoase din creier și măduva spinării. Gliomelor li se atribuie un grad de la 1 la 4, care indică cât de agresive sunt celulele tumorale. Gradele 1 și 2 sunt considerate gliome de grad scăzut.

Ojemda este utilizată la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste a căror tumoră cerebrală:

- are o anomalie la gena BRAF (fuziune BRAF și rearanjament sau mutație BRAF V600)
- și a revenit după tratamentul anterior sau nu a răspuns la tratamentul anterior.

Medicul va efectua un test pentru a se asigura că Ojemda este potrivit pentru copilul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Ojemda

Nu administrați Ojemda

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la tovorafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a administra Ojemda, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră. Medicul trebuie să știe dacă copilul dumneavoastră:

- are **probleme de sângerare, Ojemda poate cauza probleme de sângerare, inclusiv sângerare în interiorul tumorii**. Utilizarea medicamentelor care previn coagularea sângelui, cum sunt anticoagulantele sau terapia antiplachetară, pot crește riscul acestor probleme de sângerare în timpul tratamentului cu Ojemda. Dacă apar probleme de sângerare, medicul poate să oprească, să reia cu o doză redusă sau să întrerupă permanent tratamentul cu Ojemda în funcție de gravitate. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome, inclusiv:
 - sângerări nazale;
 - dureri de cap;
 - tuse cu sânge sau cheaguri de sânge;
 - vărsături cu sânge sau vărsături cu aspect de zaț de cafea;
 - scaune de culoare roșie sau neagră cu aspect de gudron;
 - confuzie;
 - vorbire neclară;
 - amețeli;
 - senzație de slăbiciune.
- are **probleme ale pielii**. Ojemda poate provoca erupție cutanată, inclusiv fotosensibilitate (o afecțiune în care pielea devine foarte sensibilă la lumina soarelui sau alte forme de lumină ultravioletă și se poate arde ușor). Trebuie să încercați să evitați expunerea directă a copilului la soare, deoarece poate provoca reacții cutanate. Se recomandă utilizarea de măsuri de precauție, cum ar fi utilizarea de protecție solară (SPF $\geq$ 50), ochelari de soare și/sau îmbrăcăminte de protecție în timpul tratamentului cu tovorafenib. Este posibil ca medicul să oprească, să reducă doză sau să întrerupă permanent tratamentul, în funcție de gravitatea reacției. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră prezintă simptome, inclusiv
 - umflături pe zone decolorate ale pielii
 - descuamare, roșeață sau iritație a pielii;
 - blistere;
 - erupție cutanată.

Ce va verifica medicul copilului dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului

- Copilului dumneavoastră i se vor efectua analize de sânge pentru a vedea cât de bine funcționează ficatul înainte de începerea tratamentului, la o lună după începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului cu Ojemda. Aceasta este din cauza faptului că Ojemda poate afecta funcția hepatică. Dacă acest lucru se întâmplă, medicul poate să reducă doza, să întrerupă sau să oprească definitiv tratamentul.
- Medicul va monitoriza creșterea copilului dumneavoastră înainte de începerea tratamentului, în mod regulat în timpul tratamentului și după încheierea tratamentului. Aceasta este deoarece Ojemda poate încetini rata de creștere a copilului dumneavoastră.

Copii cu vârsta sub 6 luni

Ojemda nu este recomandat la copii cu vârsta sub 6 luni. Nu este studiat pentru această grupă de vârstă.

Ojemda împreună cu alte medicamente

Înainte de a începe tratamentul cu Ojemda, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele obținute fără prescripție medicală.

Acest lucru este foarte important, deoarece unele medicamente pot afecta modul în care Ojemda funcționează sau pot crește probabilitatea ca copilul dumneavoastră să aibă reacții adverse. Ojemda poate afecta, de asemenea, modul în care acționează alte medicamente.

- gemfibrozil, un medicament utilizat pentru tratarea nivelurilor ridicate de colesterol și grăsimi din sânge
- carbamazepină, un medicament utilizat pentru oprirea convulsiilor

- tacrolimus: un medicament utilizat pentru a suprima sistemul imunitar al organismului sau pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă un transplant de organe
- contraceptive: dacă utilizați contraceptive orale hormonale, trebuie să utilizați și o metodă contraceptivă de tip barieră fiabilă (vezi Sarcina, alăptarea și fertilitatea)

Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre aceste medicamente (sau dacă nu sunteți sigur). Medicul poate decide ajustarea dozei.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Deși acest medicament va fi utilizat în principal la copiii mici, acesta poate fi utilizat și la pacienți mai în vârstă care pot concepe. Această secțiune este dedicată acestor pacienți

- Dacă sunteți gravidă sau dacă credeți că este posibil să fiți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Ojemda poate dăuna potențial unui copil nenăscut.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului. Datele obținute din studiile pe animale au arătat că Ojemda poate afecta bebelușul nenăscut.

Dacă fata dumneavoastră poate rămâne însărcinată, medicul va face un test înainte de a începe tratamentul cu Ojemda.

Contracepția

Dacă copilul dumneavoastră de sex feminin ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizeze o metodă sigură de control al nașterii (contracepție) în timpul tratamentului cu Ojemda și timp de cel puțin 28 de zile după ultima doză de Ojemda.

În timpul tratamentului cu Ojemda este posibil ca metodele contraceptive care conțin hormoni (cum ar fi pilulele contraceptive, injecțiile sau platurii) să nu funcționeze bine. Trebuie utilizată o metodă ne hormonală eficientă de barieră contraceptivă (de exemplu, prezervativ), pentru a evita riscul de sarcină în timpul administrării Ojemda. Adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Dacă copilul dumneavoastră de sex masculin poate concepe un copil, acesta trebuie să utilizeze metode non-hormonale eficiente (contraceptive) în timpul tratamentului cu Ojemda și timp de 2 săptămâni de la ultima doză de Ojemda.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Ojemda poate trece în laptele matern. Fiica dumneavoastră nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după oprirea tratamentului. Discutați cu medicul despre cel mai bun mod de a hrăni bebelușul în această perioadă.

Fertilitatea

Efectele Ojemda asupra fertilității nu sunt cunoscute. Acest medicament poate avea un impact potențial asupra fertilității bărbaților și femeilor și efectele acestuia pot să nu fie reversibile. Opțiunile de îmbunătățire a șanselor copilului dumneavoastră de a avea copii în viitor trebuie discutate cu medicul copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ojemda poate avea efecte secundare care pot afecta capacitatea copilului dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta/scuterul, de a folosi utilaje sau de a participa la alte activități care necesită vigilență. Dacă copilul dumneavoastră are probleme cu vederea sau se simte obosit(ă) sau slăbit(ă) sau dacă nivelul său de energie este scăzut, ar trebui să evite astfel de activități.

Descrierea acestor efecte poate fi găsită la pct. 4.

Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur(ă) de ceva. Boala, simptomele și situația de tratament a copilului dumneavoastră pot afecta, de asemenea, capacitatea acestuia de a participa la astfel de activități.

Ojemda conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon de pulbere pentru suspensie orală, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să administrați Ojemda

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Cât de mult să administrați

Medicul va decide doza corectă de Ojemda, în funcție de dimensiunea corporală a copilului dumneavoastră, inclusiv greutatea și înălțimea.

Este posibil ca medicul să decidă că copilului dumneavoastră trebuie să i se administreze o doză mai mică dacă prezintă reacții adverse.

Tratamentul va continua atât timp cât copilul dumneavoastră beneficiază de acesta și nu apar efecte secundare inacceptabile.

Cum să administrați

Vă rugăm să citiți instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect pentru detalii despre modul de preparare și administrare a pulberii pentru suspensie orală.

Administrați Ojemda o dată pe săptămână, cu sau fără alimente.

Dacă administrați Ojemda mai mult decât trebuie

Dacă ați administrat prea multă Ojemda, **contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală** pentru recomandări. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Ojemda și acest prospect.

Dacă uitați să administrați Ojemda

- Dacă doza săptămânală de Ojemda este întârziată cu 3 zile sau mai puțin, administrați-o imediat ce vă amintiți. Administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în următoarea zi programată în mod regulat.
- Dacă doza de Ojemda este întârziată cu mai mare de 3 zile, săriți peste aceasta și administrați copilului dumneavoastră următoarea doză în următoarea zi programată în mod regulat.

Dacă copilul dumneavoastră vomită după ce a luat Ojemda

Dacă copilul dumneavoastră vomită imediat după ce a luat Ojemda, administrați din nou doza copilului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur(ă) dacă trebuie să administrați o altă doză, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă încetați să administrați Ojemda

Administrați Ojemda atât timp cât vă recomandă medicul. Nu vă opriți decât dacă medicul vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Opriți utilizarea acestui medicament și solicitați asistență medicală de urgență dacă copilul dumneavoastră are oricare dintre următoarele simptome:

- Sângerare severă, cum ar fi sângerarea nazală care nu se oprește.
- Semne de sângerare tumorală, cum ar fi furnicături bruște, slăbiciune, amorțeală sau cefalee bruscă și severă, greață sau vărsături, confuzie sau vorbire neclară.
- Erupții cutanate, erupții cutanate acneiforme, descumare, roșeață a pielii sau iritație, umflături sau papule mici, vezicule. Acestea pot fi semne de erupții cutanate grave.
- Arsuri solare după expunerea la soare (se recomandă utilizarea de măsuri de precauție împotriva expunerii la lumină, cum ar fi utilizarea de protecție solară (SPF $\geq$ 50), ochelari de soare și/sau îmbrăcăminte de protecție).

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Modificări ale culorii părului
- Oboseală (osteneală)
- Niveluri scăzute de globule roșii din sânge, care pot provoca oboseală și paloare a pielii (anemie)
- Nivel crescut de enzime (creșterea creatinfosfokinazei din sânge), o enzimă eliberată în sânge atunci când mușchiul este deteriorat Stare de rău (vărsături) Niveluri scăzute de fosfat în sânge (hipofosfatemie)
- Cefalee
- Piele uscată
- Febră (pirexie)
- Creștere lentă (întârziere a creșterii)
- Acnee
- Creșterea nivelului enzimelor din ficatul copilului dumneavoastră (creșterea nivelului de aspartat aminotransferază)
- Creșterea nivelului enzimelor (creșterea nivelului de lactat dehidrogenază din sânge), ceea ce poate indica faptul că copilul dumneavoastră are un anumit tip de leziuni tisulare
- Senzație de rău (greață)
- Constipație
- Infecție la nivelul nasului și gâtului (infecție a căilor respiratorii superioare)
- Umflare (edem)
- Infecția patului unghial (paronichie)
- Apetit scăzut
- Dureri de burtă (durere abdominală)
- Niveluri scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie)
- Inflamația mucoasei bucale (stomatită)
- Mâncărime la nivelul pielii (prurit)
- Diaree
- Pierdere în greutate (scădere în greutate)
- Creșterea nivelului enzimelor din ficatul copilului dumneavoastră (creșterea nivelului de alanin aminotransferază)
- Dureri la nivelul picioarelor și brațelor (durere la nivelul extremităților)
- Modificări ale culorii pielii (decolorare a pielii)
- Cădere a părului (alopecie)
- Durere la nivelul mușchilor (mialgie)
- Scăderea numărului de limfocite, un tip de celule albe din sânge
- Creșterea nivelului unui produs de descompunere al globulelor roșii (creșterea bilirubinei din sânge)
- Niveluri scăzute de albumină în sânge (hipoalbuminemie)
- Niveluri scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)

- Durere la nivelul articulațiilor (atralgie)
- Infecție virală
- Scăderea numărului de celule albe din sânge
- Înroșirea pielii (înroșirea feței)

Frecvente (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Creșterea numărului de eozinofile, un tip de celule albe din sânge
- Inflamația marginilor pleoapelor (blefarită)
- Uscarea ochilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dvs. are reacții adverse, discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ojemda

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Suspensia trebuie utilizată în termen de 15 minute de la reconstituire.

Nu utilizați acest medicament dacă sigiliul de siguranță de sub capacul flaconului este rupt sau lipsește.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ojemda

- Substanța activă este tovorafenib. Un flacon conține tovorafenib 300 mg. După reconstituire, un flacon de suspensie orală eliberează 12 ml de tovorafenib la o concentrație de 25 mg/ml.
- Celelalte componente sunt: copovidonă, celuloză microcristalină, manitol (E421) lauril sulfat de sodiu, simeticonă, maltodextrină, dioxid de siliciu anhidru coloidal, pulbere de sucraloză, aromă artificială de căpșuni (conține maltodextrină, triacetină, aromă artificială).

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Cum arată Ojemda și conținutul ambalajului

Ojemda 25 mg/ml pulbere pentru suspensie orală este o pulbere albă până la aproape albă într-un flacon din sticlă transparentă, ambalat împreună cu un adaptor pentru flacon și o seringă de dozare orală de 20 ml.

Fiecare ml de pulbere reconstituită, Ojemda cu aromă de căpșuni, pentru suspensie orală conține 25 mg de tovorafenib. După reconstituire, un flacon de suspensie orală eliberează 300 mg în 12 ml de tovorafenib la o concentrație de 25 mg/ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Citiți mai întâi prospectul înainte de a citi aceste instrucțiuni de utilizare.

Aceste instrucțiuni de utilizare conțin informații importante despre modul de preparare, măsurare și administrare a unei doze de Ojemda, pulbere pentru suspensie orală, 25 mg/ml.

- Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a prepara, măsura și administra o doză Ojemda pentru prima dată și de fiecare dată când reinnoiți rețeta, deoarece pot exista informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc discuția cu medicul despre tratamentul sau starea de sănătate a copilului dumneavoastră.
- Medicul sau farmacistul trebuie să vă arate cum se prepară, se măsoară și se administrează corect o doză de Ojemda. Dacă aveți întrebări, discutați cu medicul sau farmacistul.
- Administrați Ojemda exact așa cum vă spune medicul.
- Veți primi Ojemda într-o cutie care conține un flacon cu pulbere, o seringă dozatoare orală de 20 ml și un adaptor pentru flacon. Dacă nu aveți unul sau mai multe dintre aceste elemente, contactați medicul sau farmacistul.
- Flaconul este din sticlă. Nu utilizați flaconul dacă este spart sau deteriorat. Nu utilizați Ojemda dacă sigiliul de siguranță de sub capac este rupt sau lipsește. Pentru un flacon nou, contactați medicul sau farmacistul.
- Nu utilizați Ojemda după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după EXP. Dacă data de expirare a trecut, contactați farmacistul.
- Pentru prepararea Ojemda, utilizați numai apă la temperatura camerei.
- Fiecare doză **trebuie administrată în decurs de 15 minute** după prepararea medicamentului.
- Fiecare flacon, adaptor pentru flacon și seringă de Ojemda sunt **de unică folosință**.
- Nu lăsați flaconul, adaptorul pentru flacon și seringă la îndemâna copiilor.

Pregătiți următoarele consumabile:

Incluse în cutie:



Nu sunt incluse în cutie:

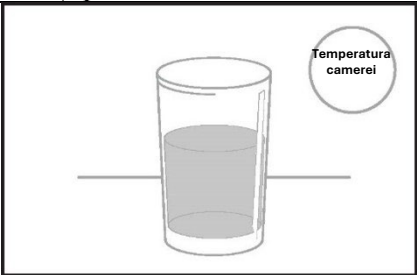
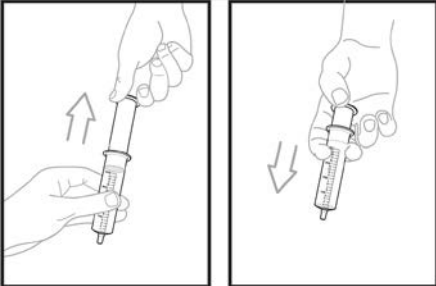
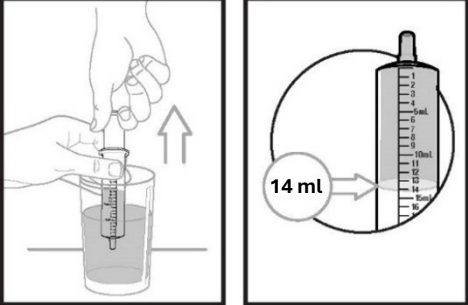
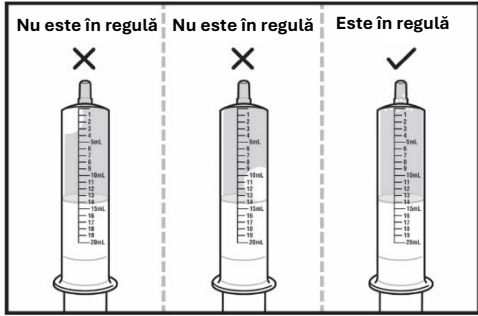
- 1 măsură dozatoare goală și curată
- apă la temperatura camerei (15 până la 30°C)
- Seringă ENFit și adaptor ENFit (dacă luați sau administrați Ojemda pulbere pentru suspensie orală printr-un tub de alimentare)

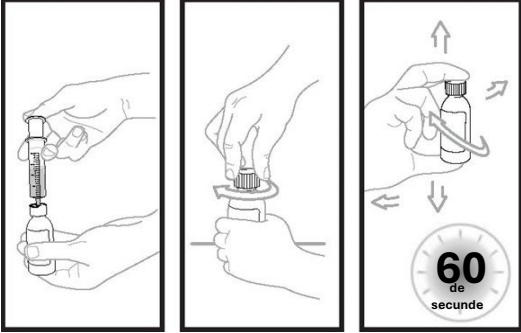
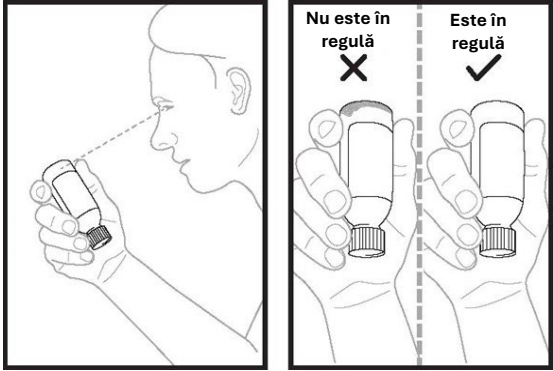
Utilizați întotdeauna seringă dozatoare orală furnizată pentru a vă asigura că măsurați corect doza prescrisă. Seringa dozatoare orală de 20 ml este marcată pentru a vă ajuta să măsurați corect doza prescrisă de Ojemda. Rezervorul cilindric al seringii dozatoare orale are marcaje în mililitri (ml).

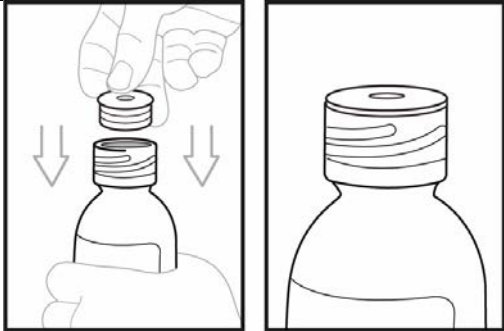
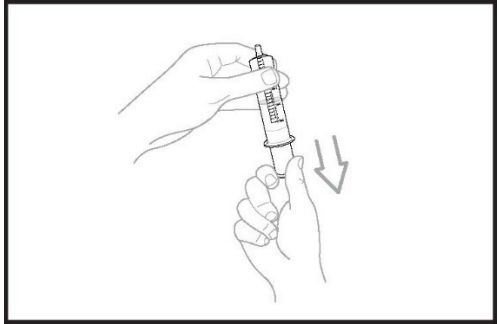
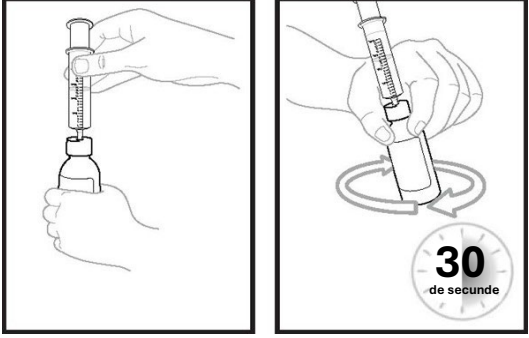
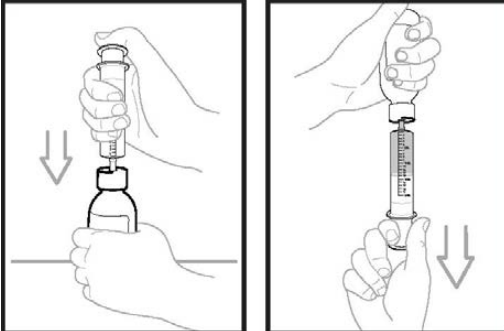
Notă: Doza prescrisă de Ojemda poate necesita prepararea a 2 flacoane de pulbere. Dacă sunt necesare 2 flacoane:

- adăugați întotdeauna exact 14 ml de apă la temperatura camerei în fiecare flacon și
- preparați și administrați doza de Ojemda din primul flacon, apoi repetați aceiași pași pentru a prepara și a administra doza de Ojemda din al doilea flacon.

- Ojemda poate fi administrat pe cale orală utilizând seringă dozatoare orală de 20 ml sau printr-un tub de alimentare cu o dimensiune **minimă** de 12 French utilizând o seringă ENFit.
 - o Dacă administrați Ojemda pe **cale orală**, urmați Secțiunea A, **pașii de la 1 la 19**.
 - o Dacă administrați Ojemda **printr-un tub de alimentare**, urmați Secțiunea B, **pașii 20-25**.

SECȚIUNEA A: ADMINISTRARE CU O SERINGĂ PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ	
Pasul 1. Spălați-vă și uscați-vă mâinile înainte de a prepara, măsura și administra o doză de Ojemda.	
Pasul 2. Așezați consumabilele pe o suprafață de lucru curată și plană.	
Pasul 3. Umpleți o măsură dozatoare pe jumătate cu apă la temperatura camerei (în jur de 15° până la 30°C) . Nu utilizați apă rece.	
Pasul 4. Scoateți aerul din seringă dozatoare orală. Trageți pistonul din seringă dozatoare orală în sus, până la capăt și apoi împingeți pistonul înapoi în seringă dozatoare orală, până la capăt. Acest lucru va ajuta la eliminarea întregului aer din interior.	
Pasul 5. Introduceți vârful seringii dozatoare orale în apă. Trageți în sus pistonul seringii dozatoare orale pentru a extrage apă până la marcajul de 14 ml.	
Pasul 6. Scoateți seringă dozatoare orală din măsura dozatoare. Întoarceți vârful seringii dozatoare orale în sus și verificați dacă există bule de aer. Dacă apar bule mari de aer în seringă dozatoare orală, împingeți apa înapoi în măsura dozatoare și apoi trageți din nou pistonul pentru a trage apa până la marcajul de 14 ml . Repețiți pasul 6 până când nu mai sunt prezente bule de aer mari. Prezența bulelor de aer mici este permisă. Puneți seringă dozatoare orală deoparte.	

Pasul 7. Deschideți flaconul cu pulbere apăsând ferm pe capac și rotindu-l spre stânga (în sens invers acelor de ceasornic). • Nu aruncați capacul. • Scoateți sigiliul de siguranță. Nu utilizați flaconul dacă sigiliul de siguranță de sub capac este rupt sau lipsește. Dacă sigiliul de siguranță este rupt, adresați-vă medicului sau farmacistului.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a hand turning the cap counter-clockwise, indicated by a curved arrow. The right panel shows the cap being lifted, with a label 'Sigiliul de siguranță' (Safety seal) pointing to the seal on the cap.
Pasul 8. Introduceți vârful seringii dozatoare orale în orificiul flaconului. Apăsați pe piston și injectați exact 14 ml de apă în flacon. • Scoateți vârful seringii dozatoare orale golite din flacon și puneți seringă deoparte. • Imediat, puneți capacul înapoi pe flacon împingând în jos în timp ce răsuțiți capacul spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic). • Agitați bine flaconul timp de 60 de secunde, în toate direcțiile.	 The diagram consists of three panels. The first panel shows a hand inserting the oral dosing syringe into the vial. The second panel shows the syringe being pushed down into the vial. The third panel shows the vial being shaken in a circular motion, indicated by curved arrows, with a circular timer icon showing '60 de secunde' (60 seconds).
Pasul 9. Întoarceți flaconul cu partea de sus în jos, pentru a verifica dacă există pulbere lipită de interiorul flaconului. • Dacă vedeți în continuare pulbere în flacon, continuați să agitați flaconul, timp de încă 15 secunde, până când nu mai vedeți pulberea în interiorul flaconului. • Nu agitați flaconul mai mult de 2 minute în total. • Verificați flaconul pentru a vă asigura că toată pulberea nu mai este vizibilă. • Dacă încă mai vedeți pulbere în flacon, contactați medicul sau farmacistul și solicitați un flacon nou.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a person holding the vial upside down, with a dashed line indicating the view of the interior. The right panel shows two hands holding the vial, with a vertical dashed line separating the two. The left side is labeled 'Nu este în regulă' (Not correct) with a red 'X', and the right side is labeled 'Este în regulă' (Correct) with a green checkmark.
Pasul 10. Întoarceți din nou flaconul cu partea de sus în jos și agitați prin rotire, timp de 30 de secunde. • Așezați flaconul pe o suprafață de lucru plană, curată. • Scoateți capacul și verificați să nu rămână resturi solide în gâtul flaconului. • Dacă observați resturi solide în gâtul flaconului, închideți din nou flaconul, întoarceți-l cu partea de sus în jos și agitați prin rotire, timp de încă 15 secunde. • Lăsați flaconul să stea timp de 60 de secunde, pentru a permite ca cea mai mare parte a spumei să se așeze. Notă: Spumarea în flacon va reduce cantitatea de Ojemda pentru suspensia orală.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a hand shaking the vial, with a circular timer icon showing '30 de secunde' (30 seconds). The right panel shows the vial standing upright on a surface, with a circular timer icon showing '60 de secunde' (60 seconds) and a text box that says 'Lăsați flaconul să stea' (Let the vial stand).

Pasul 11. Deschideți flaconul apăsând ferm pe capac și rotindu-l spre stânga (în sens invers acelor de ceasornic). Nu aruncați capacul. Introduceți ferm adaptorul pentru flacon în flacon, împingându-l cu putere în partea de sus a flaconului. Marginea superioară a adaptorului pentru flacon trebuie să fie la același nivel cu partea de sus a flaconului. Nu scoateți adaptorul pentru flacon după ce a fost introdus în flacon.	
Pasul 12. Verificați doza în mililitri (ml) așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Luați din nou seringă dozatoare orală. Fiecare semn de pe seringă dozatoare orală este egal cu 1 ml. Trageți aer în seringă dozatoare orală trăgând pistonul în afară, până la atingerea dozei prescrise. De exemplu, dacă doza prescrisă este de 12 ml, veți trage în afară pistonul seringii dozatoare orale până când se atinge marcajul de 12 ml.	
Pasul 13. Introduceți vârful seringii dozatoare orale în adaptorul pentru flacon. • Vârful seringii dozatoare orale trebuie să se potrivească perfect în orificiul adaptorului pentru flacon. • Păstrați seringă dozatoare orală atașată la flacon. Cu seringă dozatoare orală la locul ei și ținând de flacon acolo unde vârful seringii dozatoare orale se introduce în adaptorul pentru flacon, agitați prin rotire suspensia orală, timp de 30 de secunde.	
Pasul 14. Injectați aerul din seringă dozatoare orală în flacon. Țineți seringă dozatoare orală la locul ei și întoarceți flaconul cu partea de sus în jos. Pentru a măsura doza prescrisă, țineți vârful seringii dozatoare orale orientat în sus și trageți în jos de piston până când partea de sus a pistonului se aliniază cu doza prescrisă în mililitri.	

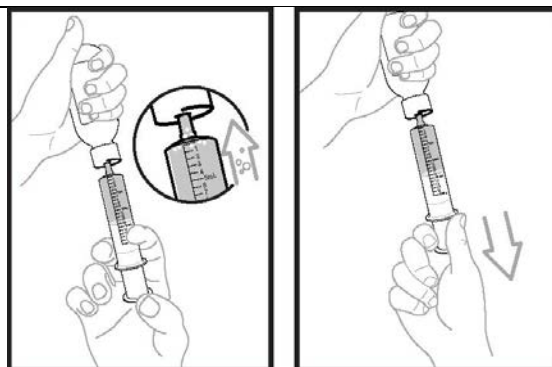
Pasul 15. În timp ce seringă este încă introdusă în flacon, îndepărtați orice bule de aer din seringă dozatoare orală, împingând ușor Ojemda înapoi în flacon și apoi trăgând din nou în jos de piston, pentru a extrage doza prescrisă.

Repetăți **pasul 15** până când observați că rămân puține bule de aer sau nu mai sunt bule de aer sau dacă extrageți doza greșită în seringă dozatoare orală.

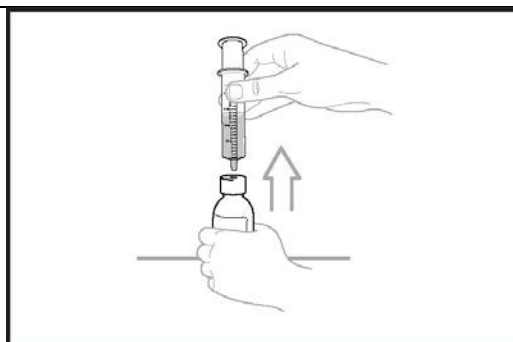
Notă: Utilizați numai până la 12 ml de Ojemda din fiecare flacon preparat.

Dacă doza prescrisă este mai mare de 12 ml (300 mg), împărțiți doza cât mai egal posibil între fiecare flacon preparat.

- De exemplu, dacă doza este de 13 ml, extrageți 6 ml din primul flacon preparat și 7 ml din al doilea flacon preparat.



Pasul 16. Lăsați vârful seringii dozatoare orale în adaptorul pentru flacon și rotiți cu grijă flaconul menținut în poziție verticală. Așezați din nou flaconul pe suprafața de lucru plană. Scoateți încet vârful seringii dozatoare orale din adaptorul pentru flacon, trăgând ușor drept în sus. **Nu** țineți seringă dozatoare orală de piston, deoarece pistonul poate ieși.



Pasul 17. Verificați din nou pentru a vă asigura că partea superioară a pistonului seringii dozatoare orale se află la marcajul dozei prescrise în ml. Dacă nu aveți doza corectă prescrisă de ml, repetați **pașii de la 15 la 17**.

Dacă administrați o doză Ojemda **pe cale orală**, continuați cu **pasul 18**.

Dacă administrați o doză Ojemda printr-un tub de alimentare, mergeți la **secțiunea B**.

Ojemda **trebuie administrat în decurs de 15 minute** după ce a fost preparat pentru utilizare.

Pasul 18. Copilul dumneavoastră trebuie să stea așezat în poziție verticală, pentru a lua sau a i se administra o doză de Ojemda. Îndreptați vârful seringii dozatoare orale înspre interiorul obrazului, în interiorul gurii.

- Împingeți încet medicamentul în gură, apăsând pe piston.

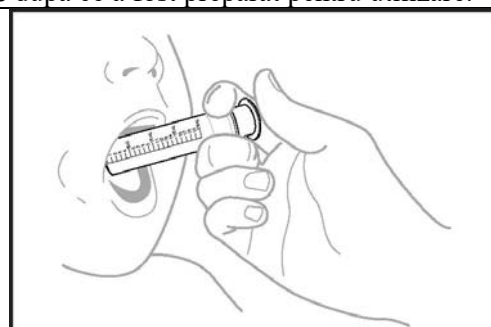
- **Nu** împingeți pistonul cu forță. Acest lucru poate provoca sufocare.

- Așteptați ca copilul să înghită în timp ce îi este administrată Ojemda. Copilul dumneavoastră poate bea lichide imediat după ce înghite Ojemda.

- Asigurați-vă că administrați întreaga doză de Ojemda.

- Dacă sunt necesare 2 flacoane de Ojemda pentru a prepara doza prescrisă, repetați **Secțiunea A, pașii de la 1 la 18** pentru al doilea flacon.

- Aruncați suspensia orală de Ojemda preparată dacă nu este administrată în decurs de 15 minute.



Pasul 19. Consultați Secțiunea C pentru instrucțiuni „Cum să aruncați flacoanele utilizate, expirate sau neutilizate de Ojemda și seringile dozatoare orale”.

SECȚIUNEA B: ADMINISTRARE PRIN TUB DE ALIMENTARE

Înainte de a administra o doză de Ojemda **pentru suspensie orală** printr-un tub de alimentare, citiți următoarele informații și discutați cu medicul copilului înainte de a continua cu **PASUL 20**:

- Ojemda poate fi administrat printr-un tub de alimentare, conform instrucțiunilor medicului.
- Utilizați numai un tub de alimentare **cu o dimensiune minimă de 12 French**.
- Utilizați întotdeauna seringă dozatoare orală de 20 ml (inclusă în cutie), pentru a prepara fiecare doză de Ojemda în flacon.
- Utilizați întotdeauna o seringă ENFit de 20 ml și un adaptor ENFit (nu sunt incluse în cutie), pentru a măsura și a administra fiecare doză de Ojemda prin tubul de alimentare.

Pasul 20. Spălați tubul de alimentare conform instrucțiunilor producătorului, înainte de a administra o doză de Ojemda.

Pasul 21.

Urmați **pașii de la 1 la 11** din Secțiunea A pentru a prepara Ojemda utilizând seringă dozatoare orală de 20 ml.

Apoi, urmați **pașii de la 12 la 17** din Secțiunea A pentru a prepara doza de Ojemda a copilului dumneavoastră utilizând seringă ENFit și adaptorul ENFit.

Pasul 22. Conectați seringă ENFit de 20 ml care conține Ojemda la tubul de alimentare.

Pasul 23. Aplicați o presiune constantă pe piston, pentru a administra întreaga doză de Ojemda prin tubul de alimentare.

Pasul 24. Spălați tubul de alimentare după administrarea fiecărei doze de Ojemda, conform instrucțiunilor producătorului. Dacă sunt necesare 2 flacoane, **repețiți pasul 21** și administrați imediat restul dozei.

Pasul 25. Consultați Secțiunea C pentru instrucțiuni „Cum să aruncați flacoanele utilizate, expirate sau neutilizate de Ojemda și seringile dozatoare orale”.

Secțiunea C: Cum să aruncați flacoanele utilizate, expirate sau neutilizate de Ojemda și seringile dozatoare orale

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN
APROBARE CONDIȚIONATĂ, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.