

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ojemda 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tovorafenibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžové, oválne filmom obalené tablety (16 mm dlhé a 9 mm široké) s vyrazeným „100“ na jednej strane a „D101“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ojemda je indikovaná ako monoterapia na liečbu pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (*low-grade glioma*, LGG) s prítomnou fúziou alebo prestavbou génu BRAF alebo mutáciou V600 génu BRAF, u ktorých došlo k progresii po jednej alebo viacerých predchádzajúcich systémových terapiách (pre výber pacientov na základe biomarkerov, pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu tovorafenibom má začať a sledovať kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Výber pacientov

Pred začatím užívania tovorafenibu sa musí u pacientov potvrdiť fúzia alebo prestavba génu BRAF či mutácia V600 génu BRAF vyhodnotená diagnostickou zdravotníckou pomôckou *in vitro* (IVD) s označením CE so zodpovedajúcim určeným účelom. Ak pomôcka IVD s označením CE nie je dostupná, potvrdenie fúzie alebo prestavby génu BRAF alebo mutácie V600 génu BRAF sa má posúdiť alternatívnym validovaným testom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tovorafenibu na základe plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA) je 380 mg/m² raz týždenne. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg raz týždenne (pozri tabuľku č. 1). Ojemda sa môže podávať ako tableta s okamžitým uvoľňovaním (pozri tabuľku č. 1) alebo ako perorálna suspenzia (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib 25 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu).

Odporúčaná dávka pre pacientov s BSA menej ako 0,3 m² nebola stanovená.

Tabuľka č. 1: Odporúčaná dávka na základe plochy povrchu tela:

Plocha povrchu tela	Odporúčaná dávka (raz týždenne)
0,30 – 0,89 m ²	Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib prášok na perorálnu suspenziu
0,90 – 1,12 m ²	400 mg
1,13 – 1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Trvanie liečby

Liečba tovorafenibom má pokračovať raz týždenne až do progresie ochorenia, straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity.

Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak sa dávka vynechá 3 dni alebo menej, vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr a ďalšia dávka sa má užiť v pravidelne naplánovaný deň.

Ak sa dávka vynechá 3 dni alebo viac, vynechaná dávka sa má preskočiť a ďalšia dávka sa má užiť v pravidelne naplánovaný deň.

Medzi dávkami majú byť minimálne 4 dni.

Vracanie

Ak sa bezprostredne po užití dávky vyskytne vracanie, dávka sa má zopakovať.

Úpravy dávky

Zvládanie nežiaducich reakcií môže vyžadovať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby.

Odporúčané zníženia dávky pri nežiaducich reakciách na tablety tovorafenibu sú uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Odporúčané zníženia dávky pri nežiaducich reakciách

Plocha povrchu tela	Prvé zníženie dávky	Druhé zníženie dávky
0,30 – 1,12 m ²	Podávajte perorálnu suspenziu raz týždenne (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib prášok na perorálnu suspenziu)	Podávajte perorálnu suspenziu raz týždenne (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib prášok na perorálnu suspenziu)
1,13 – 1,39 m ²	400 mg raz týždenne	Podávajte perorálnu suspenziu raz týždenne (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib prášok na perorálnu suspenziu)
≥ 1,40 m ²	500 mg raz týždenne	400 mg raz týždenne

Odporúčané zníženia dávky pri nežiaducich reakciách na tovorafenib sú uvedené v tabuľke č. 3.

Tabuľka č. 3: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Závažnosť nežiaducich reakcií ^a	Úprava dávky ^b
<i>Krvácanie a intratumorálne krvácanie</i>	
• Netolerovateľný 2. stupeň • 3. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
• Prvý výskyt akéhokoľvek 4. stupňa	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
• Opakujúci sa 4. stupeň	Trvalé ukončenie.
<i>Kožná toxicita, vrátane fotosenzitivity</i>	
• Netolerovateľný 2. stupeň • 3. alebo 4. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
<i>Udalosti súvisiace s pečeňou</i>	
• 3. stupeň AST alebo ALT • 3. stupeň bilirubín	Pozastaviť podávanie. Pri zlepšení na ≤ 2 . stupeň alebo východiskovú hodnotu pokračujte v dávke nasledovne: - Ak laboratórna abnormalita ustúpi do 8 dní, pokračujte v rovnakej dávke. - Ak laboratórna abnormalita neustúpi do 8 dní, pokračujte v zníženej dávke.
• Prvý výskyt akéhokoľvek 4. stupňa	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
• Opakujúci sa 4. stupeň	Trvalé ukončenie.
<i>Iné nežiaduce reakcie</i>	
• Netolerovateľný 2. stupeň • 3. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
• 4. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou.

	- Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte ukončenie liečby.
--	--

^a Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov Národného onkologického inštitútu, verzia 5.0. (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE).

^b Odporúčané zníženia dávky sú uvedené v tabuľke č. 2.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov (definované ako bilirubín $\leq$ horná hranica normálu [*upper limit of normal*, ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] $>$ ULN alebo bilirubín $>$ 1x až 1,5x ULN a akákoľvek AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Tovorafenib sa neskúmal u pacientov so stredne závažnými abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov (definované ako bilirubín $>$ 1,5x až 3x ULN a akákoľvek AST) alebo závažnými abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov (definované ako bilirubín $>$ 3x ULN a akákoľvek AST) (pozri časť 5.2). Pacienti so stredne závažnými alebo závažnými abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov majú byť pozorne sledovaní počas liečby tovorafenibom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m² vypočítaná Schwartzovou rovnicou alebo MDRD rovnicou) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Tovorafenib sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Pediatrické klinické skúsenosti s tovorafenibom sú obmedzené, najmä v špecifickom vekovom rozmedzí 6 mesiacov až 2 roky. Bezpečnosť a účinnosť tovorafenibu u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ojemda je určená na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehĺtať celé a zapíjajú sa vodou a nesmú sa hrýzť, krájať ani drviť.

Ojemda sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2) a má sa užívať v pravidelne plánovanom čase raz týždenne.

Ojemda sa má pediatrickým pacientom podávať pod dohľadom dospelých osôb.

Filmom obalené tablety a prášok na perorálnu suspenziu sa môžu používať zameniteľne (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib prášok na perorálnu suspenziu). U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať alebo majú BSA menej ako 0,9 m², sa má podať perorálna suspenzia (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib prášok na perorálnu suspenziu).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intratumorálne krvácanie

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené prípady intratumorálneho krvácania (zahŕňa nádorové krvácanie a intrakraniálne krvácanie v nádore) (pozri časť 4.8). Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku intratumorálneho krvácania počas liečby tovorafenibom.

Riziko intratumorálneho krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antikoagulancií a antiagregačnej liečby. Monitorovanie príznakov a prejavov krvácania sa má vykonávať pravidelne spolu s vyhodnotením podľa klinickej potreby. Výskyt hemoragických udalostí sa má riešiť prerušením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Iné hemoragické udalosti

U pacientov užívajúcich tovorafenib boli veľmi často hlásené prípady krvácania. Ak sa vyskytne krvácanie, pacienti sa majú liečiť podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8). Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku krvácania počas liečby tovorafenibom. Riziko krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antikoagulancií a protidoštičkovej liečby. Monitorovanie príznakov a prejavov krvácania sa má vykonávať pravidelne spolu s vyhodnotením podľa klinickej potreby. Výskyt hemoragických udalostí sa má riešiť prerušením dávky, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Účinok na rast

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené prípady spomalenia rastu (pozri časť 4.8). Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku účinku na rast počas liečby tovorafenibom. Má sa vykonávať sledovanie rastu a vývinu pred začatím liečby, pravidelne počas liečby a po ukončení liečby tovorafenibom.

Udalosti súvisiace s pečeňou

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené udalosti súvisiace s pečeňou, konkrétne zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu (pozri časť 4.8). Majú sa vykonávať testy pečeňových funkcií vrátane sledovania hladín AST, ALT a bilirubínu pred začatím liečby, 1 mesiac po začatí liečby a pravidelne počas liečby tovorafenibom. Liečba sa má prerušiť a obnoviť s rovnakou alebo zníženou dávkou po zlepšení alebo natrvalo ukončiť na základe závažnosti (pozri časť 4.2).

Kožná toxicita vrátane fotosenzitivity

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené prípady vyrážky vrátane fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať ohľadom nových alebo zhoršujúcich sa kožných reakcií. Má sa zvážiť konzultácia s dermatológom a začatie podpornej starostlivosti podľa klinickej indikácie. Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku vyrážky a fotosenzitivity počas liečby tovorafenibom. Počas liečby tovorafenibom sa odporúča používanie preventívnych opatrení proti expozícii ultrafialovému žiareniu, ako je použitie opaľovacieho krému (SPF ≥ 50), slnečných okuliarov a/alebo ochranného odevu. Liečba sa má prerušiť, obnoviť pri zníženej dávke alebo natrvalo ukončiť na základe závažnosti nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien a mužov

Pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku je potrebné poskytnúť príslušné poradenstvo o účinných metódach antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 28 dní po poslednej dávke tovorafenibu používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, ako je bariérová metóda (pozri časť 4.5 a časť 4.6). Mužskí pacienti s partnerkami v reprodukčnom veku musia počas liečby tovorafenibom a počas 2 týždňov po poslednej dávke používať kondómy a účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Nádory súvisiace s neurofibromatózou typu 1 (NF1)

Na základe predklinických údajov v modeloch NF1 bez zmien génu BRAF môže tovorafenib podporovať rast nádoru u pacientov s nádormi súvisiacimi s NF1 (pozri časť 5.3). Pred začatím liečby tovorafenibom sa má potvrdiť dôkaz o zmene génu BRAF.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 100 mg filmom obalenej tablete, t. j. obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na tovorafenib

Tovorafenib je substrát metabolizujúceho enzýmu CYP2C8.

Silné alebo stredne silné inhibítory CYP2C8

Predpokladá sa, že silné alebo stredne silné inhibítory CYP2C8 zvyšujú expozíciu tovorafenibu na základe mechanistického chápania jeho eliminácie, čo pri tovorafenibe môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tovorafenibu so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP2C8 (t. j. s gemfibrozilom).

Silné alebo stredne silné induktory CYP2C8

Predpokladá sa, že silné alebo stredne silné induktory CYP2C8 znižujú expozíciu tovorafenibu na základe mechanistického chápania jeho eliminácie, čo môže znížiť účinnosť tovorafenibu (pozri časť 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tovorafenibu so silným alebo stredne silným induktorom CYP2C8 (t. j. s karbamazepínom).

Účinky tovorafenibu na iné lieky

Substráty CYP3A

Tovorafenib je induktor CYP3A. Očakáva sa, že súčasné podávanie tovorafenibu znižuje expozíciu určitých substrátov CYP3A, čo môže znížiť účinnosť týchto substrátov (pozri časť 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tovorafenibu s určitými substrátmi CYP3A (napr. s takrolimom), kde by minimálne zmeny koncentrácie mohli viesť k závažným zlyhaniam liečby. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému podávaniu, sledujte pacientov z hľadiska straty účinnosti, ak sa v súhrne charakteristických vlastností lieku pre substráty CYP3A neodporúča inak.

Súčasné podávanie tovorafenibu s hormonálnou antikoncepciou (substráty CYP3A) môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu hormonálnej antikoncepcie s tovorafenibom. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému podávaniu, musí sa počas súčasného podávania a 28 dní po ukončení liečby tovorafenibom používať ďalšia účinná nehormonálna antikoncepcná metóda.

Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

In vitro údaje ukazujú, že tovorafenib má potenciál indukovať CYP1A2 a CYP2B6 a inhibovať CYP2C8 a CYP2C9. Klinický význam týchto nálezov nie je známy. Odporúča sa primerané monitorovanie, keď sa tovorafenib podáva spolu s liekmi metabolizovanými týmito enzýmami.

Transportné substráty

In vitro údaje ukazujú, že tovorafenib má potenciál inhibovať BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1, klinický význam týchto nálezov nie je známy. Odporúča sa primerané monitorovanie, keď sa tovorafenib podáva spolu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby tovorafenibom podstúpiť tehotenský test.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 28 dní po ukončení liečby tovorafenibom používať účinné metódy antikoncepcie. Tovorafenib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie a má sa používať účinná nehormonálna antikoncepcia, ako je bariérová metóda (pozri časť 4.5). Mužskí

pacienti s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby tovorafenibom a počas 2 týždňov po poslednej dávke používať kondómy a účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o použití tovorafenibu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tovorafenib sa nemá podávať tehotným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži možné riziko pre plod. Tehotné ženy majú byť informované o potenciálnom riziku pre plod. Ak pacientka počas užívania tovorafenibu otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tovorafenib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť, preto sa má dojčenie počas liečby tovorafenibom a po obdobie 2 týždňov po poslednej dávke prerušiť.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch tovorafenibu na fertilitu u ľudí. Na základe zistení u zvierat môže mať tovorafenib vplyv na plodnosť u samcov a samic vo fertilnom veku a nemusí byť reverzibilný (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tovorafenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri zvažovaní schopnosti pacienta vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií tovorafenibu. Pacientov je potrebné upozorniť na potenciál tovorafenibu spôsobiť únavu, ktorá môže mať vplyv na tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil tovorafenibu je založený na súhrnných údajoch od 137 pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s relapsujúcim alebo refraktérnym pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (LGG) s BRAF zmenou v jednom klinickom skúšaní (FIREFLY -1, skupina 1 a 2). Medián trvania liečby bol 22,5 mesiaca (rozsah 0,7 až 32,1 mesiaca). Charakteristiky populácie z hľadiska bezpečnosti zahŕňali pacientov s mediánom veku 9 rokov (rozsah 1 až 24 rokov); 3 (2 %) pacienti boli vo veku 6 mesiacov až < 2 roky, 93 (68 %) pacientov bolo vo veku 2 roky až < 12 rokov a 41 (30 %) pacientov bolo vo veku > 12 rokov.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky lieku podľa jednotlivých preferovaných termínov MedDRA patrili zmeny farby vlasov (77,4 %), zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi (62,0 %), únava (60,6 %), anémia (60,6 %), vracanie (56,2 %), hypofosfatémia (52,6 %), bolesť hlavy (52,6 %), makulopapulárna vyrážka (50,4 %), pyrexia (46,7 %), spomalenie rastu (43,1 %), suchá koža (40,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (38,0 %), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi (38,0 %), nauzea (37,2 %), zápcha (36,5 %), infekcia horných dýchacích ciest (35,8 %), akneiformná dermatitída (34,3 %), epistaxa (32,1 %), znížená chuť do jedla (29,9 %) a paronychia (29,9 %).

Medzi najčastejšie závažné nežiaduce účinky lieku patrilo spomalenie rastu (6,6 %), vracanie (6,6 %) a krvácanie nádoru (5,1 %).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vedúcimi k zníženiu dávky tovorafenibu u > 5 % pacientov bola makulopapulárna vyrážka (5,1 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu podávania tovorafenibu u > 5 % pacientov bola pyrexia (13,9 %),

makulopapulárna vyrážka (10,2 %), vracanie (10,2 %), únava (5,8 %), nauzea (5,1 %), bolesť hlavy (5,1 %) a zvýšenie alanínaminotransferázy (5,1 %).

Medzi nežiaduce reakcie, ktoré viedli k trvalému ukončeniu podávania tovorafenibu u viac ako jedného pacienta, patrilo spomalenie rastu (2,9 %) a krvácanie nádoru (2,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených tovorafenibom v monoterapii v skúšaní FIREFLY-1 (n=137) sú uvedené v Tabuľke č. 4. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 4: Nežiaduce reakcie lieku hlásené u pediatrických pacientov s LGG v skúšaní FIREFLY-1 (n=137)

Infekcie a nákazy	
veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest, paronychia, vírusová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
veľmi časté	anémia ^a
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypoalbuminémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	
veľmi časté	bolesť hlavy
Poruchy oka	
časté	blefaritída, suché oko
Poruchy ciev	
veľmi časté	krvácanie ^b , intratumorálne krvácanie ^c , nával tepla (flushing)

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha ^d , stomatitída ^e , hnačka ^f
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
veľmi časté	vyrážka ^g , zmena farby vlasov, suchá koža ^h , akneiformná dermatitída ⁱ , pruritus, zmena sfarbenia kože ^j , alopecia, fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
veľmi časté	spomalenie rastu ^k , bolesť v končatinách, myalgia, bolesť kĺbov
Celkové poruchy	
veľmi časté	únava, pyrexia, edém ^l
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
veľmi časté	znížená hladina fosforu v krvi ^m , zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, znížený počet lymfocytov, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, znížený počet bielych krviniek
časté	eozinofília
^a Zahŕňa zníženú hladinu hemoglobínu ^b Zahŕňa epistaxu, podliatinu, krvácanie z ďasien, hematóm, petechie, gastrointestinálne krvácanie, hematemézu, hematochéziu, krvácanie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu, purpuru, subdurálne krvácanie a vaginálne krvácanie ^c Zahŕňa krvácanie v nádore, intrakraniálne krvácanie v nádore ^d Zahŕňa bolesť v hornej časti brucha ^e Zahŕňa aftózne vredy, ulceráciu v ústnej dutine, cheilitídu, angulárnu cheilitídu a ulceráciu pier ^f Zahŕňa enterokolitídu ^g Zahŕňa makulopapulárnu vyrážku, ekzém, erytematóznu vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, dermatitídu, liekovú erupciu, exfoliáciu kože, bulóznú dermatitídu, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, multiformný erytém a vezikulárnu vyrážku ^h Zahŕňa popraskané pery, suché pery a xerodermu ⁱ Zahŕňa akné ^j Zahŕňa depigmentáciu kože, hyperpigmentáciu kože, hypopigmentáciu kože a melanocytárny névus ^k Zahŕňa poruchu rastu ^l Zahŕňa edém tváre, opuch tváre, periorbitálny edém, opuch očí, periférny edém, periférny opuch, edém pier a opuch vulvy ^m Zahŕňa hypofosfatémiu	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Intratumorálne krvácanie

V skúšaní FIREFLY-1 bolo intratumorálne krvácanie (zahŕňa krvácanie v nádore a intrakraniálne krvácanie v nádore) pozorované u 13,9 % pacientov – 3,6 % pacientov hlásilo udalosti ≥ 3 . stupňa a 0,7% pacientov hlásilo udalosť 5. stupňa. Tovorafenib bol natrvalo vysadený z dôvodu udalostí intratumorálneho krvácania u 2,9 % pacientov. Priemerný čas do nástupu od začatia liečby tovorafenibom bol 239,2 dňa (medián: 206 dní; rozsah: 23 – 671 dní), a priemerné trvanie počiatočného výskytu intratumorálneho krvácania bolo 30,8 dňa (medián: 19,5 dňa; rozsah: 1 deň až 88 dní).

Iné hemoragické príhody

V skúšaní FIREFLY-1 boli iné hemoragické príhody pozorované u 40,1 % pediatrických pacientov, pričom príhody ≥ 3 . stupňa sa vyskytli u 2,2 %. Najčastejšia hemoragická príhoda (epistaxa) bola hlásená u 32,1 % pacientov a väčšina bola 1. stupňa. 1 pacient mal epistaxu 3. stupňa. Priemerný čas do nástupu od začatia liečby tovorafenibom bol 124,5 dňa (medián: 77 dní; rozsah: 4 – 617 dní), a priemerné trvanie počiatočného výskytu intratumorálneho krvácania bolo 78,1 dňa (medián: 9 dní; rozsah: 1 deň – 428 dní).

Spomalenie rastu

U pacientov liečených tovorafenibom v období až 24 mesiacov sa preukázalo zníženie Z-skóre pre výšku oproti východiskovému stavu v porovnaní s normatívnymi údajmi týkajúcimi sa veku a pohlavia, hoci sa dá očakávať, že deti s pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (LGG) budú mať zmenené tempo rastu v porovnaní s deťmi bez rakoviny. V skúšaní FIREFLY-1 bolo hlásené spomalenie rastu u 44,5 % pacientov vo veku 18 alebo menej rokov. Spomalenie rastu malo za následok prerušenie liečby u 5,1 % pacientov a zníženie dávky u 2,2 % pacientov. Spomedzi pacientov, u ktorých došlo k spomaleniu rastu a ktorí si nechali urobiť röntgenové snímky na posúdenie kostného veku, sa nepreukázalo predčasné uzatvorenie epifyzárných rastových platničiek alebo pokročenie v kostnom veku. Spomalenie rastu malo za následok trvalé prerušenie liečby u 3 % pacientov. U pacientov sledovaných po prerušení liečby tovorafenibom sa preukázalo obnovenie rýchlosti rastu a zvýšenie Z-skóre.

Udalosti súvisiace s pečeňou

V skúšaní FIREFLY-1 bolo hlásené zvýšenie ALT u 24,8 % pacientov užívajúcich tovorafenib. U 38 % pacientov užívajúcich tovorafenib sa vyskytlo zvýšenie AST. Zvýšenie ALT a AST ≥ 3 . stupňa sa pozorovalo u 5,8 % a 2,9 % pacientov, v tomto poradí. Okrem toho bolo hlásené zvýšenie bilirubínu u 14,6 % pacientov. Priemerný čas do nástupu zvýšenej ALT bol 215,3 dní (rozsah: 1 – 672 dní), zvýšenej AST 123,4 dní (rozsah: 12 – 813 dní) a zvýšeného bilirubínu 79,6 dňa (rozsah: 13 – 645 dní). K zvýšeniu ALT, ktoré malo za následok prerušenie liečby, došlo u 5,1 % pacientov, k zníženiu dávky došlo u 1,5 % pacientov, k zvýšeniu AST, ktoré malo za následok prerušenie liečby, došlo u 2,9 % pacientov a k zníženiu dávky došlo u 0,7 % pacientov. K zvýšeniu bilirubínu, ktoré malo za následok prerušenie liečby, došlo u 0,7 % pacientov, pričom u žiadneho pacienta nebolo potrebné zníženie dávky.

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi

V skúšaní FIREFLY-1 bolo zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi hlásené u 62 % pacientov. U 12,4 % pacientov boli hlásené udalosti ≥ 3 . stupňa. Všetky udalosti boli nezávažné. Z pacientov, u ktorých bolo hlásené zvýšenie CPK, bolo u väčšiny (61,2 %) toto zvýšenie hlásené počas prvých 4 týždňov po začatí liečby tovorafenibom. U niektorých pacientov sa vyskytli viaceré epizódy. Zvýšenie CPK viedlo k prerušeniu liečby u 3,6 % pacientov. Priemerný čas do nástupu tohto zvýšenia od začatia liečby tovorafenibom bol 98,5 dňa (medián: 29 dní; rozsah: 4 dni až 701 dní). Priemerné trvanie počiatočného výskytu udalosti bolo 238,4 dňa (medián: 122 dní; rozsah: 8 dní – 926 dní).

Anémia

V skúšaní FIREFLY-1 bola anémia hlásená u 61,3 % pacientov. U 13,1 % pacientov bola hlásená anémia ≥ 3 . stupňa. U väčšiny týchto pacientov (54,8 %) boli hlásené prípady anémie do 60 dní od začatia liečby tovorafenibom. U jedného pacienta sa vyskytla závažná udalosť. U žiadneho pacienta

nebola z dôvodu anémie ukončená liečba. Anémia bola hlásená u 2,2 % pacientov, u ktorých bolo potrebné prerušenie liečby alebo úprava dávky. Priemerný čas do nástupu anémie od začatia liečby tovorafenibom bol 107,4 dňa (medián: 57 dní; rozsah: 8 – 737 dní) a priemerné trvanie počiatočného výskytu anémie bolo 207,1 dňa (medián: 89,5 dňa; rozsah: 1 deň – 826 dní).

Kožná toxicita vrátane fotosenzitivity

V skúšaní FIREFLY-1 sa vyrážka vyskytla u 83,2 % pacientov. Väčšina udalostí bola mierna. Udalosti ≥ 3 . stupňa boli hlásené u 12,4 % pacientov. Vyrážka mala za následok prerušenie liečby u 16,1 % pacientov, k zníženiu dávky došlo u 8,8 % pacientov a u 1 pacienta (0,7 %) bola ukončená liečba z dôvodu pruritickej vyrážky. Priemerný čas do nástupu vyrážky od začatia liečby tovorafenibom bol 87,6 dňa (medián: 14,5 dňa; rozsah: 1 – 617 dní) a priemerné trvanie počiatočného výskytu vyrážky bolo 103 dní (medián: 43 dní; rozsah: 1 deň – 777 dní). Fotosenzitivita sa vyskytla u 14,6 % pacientov vrátane jednej udalosti 3. stupňa u jedného pacienta (0,7 %) a mala za následok prerušenie liečby u jedného pacienta (0,7 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Údaje o predávkovaní tovorafenibom nie sú k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, podávanie tovorafenibu sa má prerušiť a pacient má byť podporne liečený s primeraným sledovaním podľa potreby. Keďže sa tovorafenib vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, je pravdepodobné, že hemodialýza bude pri liečbe predávkovania tovorafenibom neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatikum, inhibítor proteínkinázy, inhibítory B-Raf serín-treonínovej (BRAF) kinázy, ATC kód: L01EC04

Mechanizmus účinku

Tovorafenib je selektívny, malomolekulový inhibítor RAF kinázy typu II, ktorý prechádza do centrálnej nervovej sústavy (CNS) a ktorý inhibuje mutantnú kinázu BRAF V600E, kinázu BRAF divokého typu a kinázu CRAF divokého typu vrátane RAF monomérov a dimérov a BRAF fúzie, potláčajúc aktiváciu dráhy mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAPK) (pozri časť 5.3).

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Pri odporúčanej dávke tovorafenibu 380 mg/m² perorálne raz týždenne (aby sa neprekročilo 600 mg) nebolo pozorované priemerné predĺženie QT intervalu o > 20 milisekúnd.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tovorafenibu bola hodnotená u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších v multicentrickom, otvorenom, jednoskupinovom klinickom skúšaní (FIREFLY-1 [Skupina 1]). Vhodní pacienti (n=76) vo veku od 6 mesiacov do 25 rokov museli mať relapsujúci alebo refraktérny pediatrický glióm nízkeho stupňa (LGG) s prítomnou aktivačnou zmenou génu BRAF na základe lokálnych laboratórnych vyšetrení. Pacienti tiež museli mať aspoň jednu merateľnú léziu podľa kritérií definovaných RANO 2010. Všetci pacienti dostali aspoň jednu líniu predchádzajúcej systémovej

liečby a mali zdokumentovaný dôkaz rádioskopickej progresie. Pacienti s nádormi s ďalšími aktivujúcimi molekulárnymi zmenami (napr. mutáciami IDH1/2 či mutáciami FGFR) alebo pacienti so známou alebo suspektnou diagnózou neurofibromatózy typu 1 (NF1), boli vylúčení. Pacienti dostávali tovorafenib v dávke približne 420 mg/m² perorálne raz týždenne (rozsah: 290 až 476 mg/m², 0,76 – 1,25-násobok odporúčanej dávky) podľa plochy povrchu tela s maximálnou dávkou 600 mg až do progresie ochorenia, straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity.

Hodnotenia nádoru sa vykonávali každých 12 týždňov.

Hlavnými koncovými ukazovateľmi účinnosti boli celková miera odpovede (*overall response rate*, ORR) pacientov hodnotená nezávislým posúdením na základe kritérií „Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma“ (RANO-HGG) (hodnotenie odpovede v neuroonkológii pre glióm vysokého stupňa), primárny koncový ukazovateľ, a kritériá „Response Assessment in Pediatric Neuro-oncology for Low-Grade Glioma“ (RAPNO-LGG) (hodnotenie odpovede v pediatickej neuroonkológii pre glióm nízkeho stupňa). Ďalšími ukazovateľmi účinnosti bolo trvanie odpovede, čas do odpovede, ORR a prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) získaného z nezávislého hodnotenia na základe kritérií RANO-LGG (2011).

Medián veku bol 8,5 roka (rozsah: 2 až 21 rokov); 14 pacientov bolo mladších ako 6 rokov, 42 pacientov bolo vo veku od 6 do 12 rokov, 15 pacientov bolo vo veku od 12 do 16 rokov a 6 pacientov bolo vo veku od 16 do 25 rokov; 53 % pacientov bolo mužského pohlavia; 61 % pacientov bolo belochov a 93 % pacientov malo skóre výkonnostného stavu 80 až 100 podľa Karnofského/Lanského. Medián predchádzajúcich systémových režimov, ktoré pacienti dostali, bol 3 (rozsah: 1 až 9). Pacientov, ktorí dostali 1, 2, 3 a > 3 predchádzajúce systémové režimy, bolo 22 %, 26 %, 21 % a 30 %, v tomto poradí. Najbežnejšími predchádzajúcimi systémovými terapiami boli chemoterapeutické režimy (karboplatina a vinkristín). 46 pacientov (60 %) dostalo predchádzajúcu liečbu s inhibítorom MAP kinázovej dráhy. Najčastejšími miestami nádoru boli optická dráha (51 %), hlboké stredové štruktúry (12 %), mozgový kmeň (8 %), mozoček (7 %) a mozgová hemisféra (5 %). 63 pacientov (83 %) malo fúziu alebo prestavbu génu BRAF a 13 pacientov (17 %) malo mutáciu V600.

Medián trvania liečby bol 23,7 mesiaca (rozsah: 0,7 až 32,1 mesiaca).

Podľa protokolu si mohli pacienti po dokončení 26 cyklov liečby/24 mesiacov liečby, a na základe rozhodnutia skúšajúceho, vstúpiť do voliteľnej liečebnej prestávky: Prestávku v liečbe malo 43 % (33/76) pacientov a v liečbe pokračovalo 14 % (11/76) pacientov. Z pacientov, ktorí si vybrali prestávku od liečby, boli 3 pacienti (9,1 %) opätovne liečení tovorafenibom po klinickom alebo rádiografickom potvrdení progresie ochorenia.

Na základe kritérií RANO-HGG v rámci nezávislého hodnotenia bola ORR u 69 hodnotiteľných pacientov 71,0 % (58,8; 81,3; 95 % IS), pričom u 23,2 % pacientov sa jednalo o úplnú odpoveď, u 47,8 % bola prítomná čiastočná odpoveď a u 21,7 % bolo ochorenie stabilizované. Medián trvania odpovede bol 19,7 mesiacov (95 % IS: 13,7; NE [neodhadnuteľné]).

Výsledky účinnosti na základe RAPNO-LGG sú uvedené v tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 5: Výsledky účinnosti na základe nezávislého preskúmania v skúšaní FIREFLY-1 (skupina-1)

Parameter účinnosti	RAPNO-LGG N=76*
Celková miera odpovede	
ORR (CR+PR+MR) 95 % CI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Najlepšia celková odpoveď	
Úplná odpoveď (CR), n (%)	0 (0)
Čiastočná odpoveď (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Malá odpoveď (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilné ochorenie (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progredujúce ochorenie (PD), n (%)	13 (17,1)
Trvanie odpovede (DoR)	
N=40	
Medián (95 % IS) ^b , mesiace	18,0 (12,0; 22,8)
Miera DoR po ≥ 12 mesiacov (95 % IS) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Miera DoR po ≥ 24 mesiacov (95 % IS) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Skratky; RAPNO-LGG = hodnotenie odpovede v pediatickej neuroonkológii pre glióm nízkeho stupňa; IS = interval spoľahlivosti.

* Aspoň jedna merateľná lézia podľa príslušných zobrazovacích kritérií na začiatku na základe kritérií RAPNO-LGG.

^a Na základe Clopper-Pearsonovho presného intervalu spoľahlivosti.

^b Na základe Kaplan-Meierovho odhadu.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila do júla 2030 odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšania FIREFLY-2 s liekom Ojemda v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe pediatického gliómu nízkeho stupňa (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Schválenie s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre tovorafenibu sú uvedené ako priemer (CV %), pokiaľ nie je uvedené inak. Na základe populačného farmakokinetického (pop-PK) modelovania je maximálna koncentrácia tovorafenibu v rovnovážnom stave (C_{max}) 6,9 µg/ml (23 %) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) je 508 µg.h/ml (31 %). Čas do dosiahnutia rovnovážneho stavu tovorafenibu je 12 dní (33 %). Expozícia tovorafenibu sa zvyšuje úmerne s dávkou. Nedochádza k žiadnej klinicky významnej akumulácii tovorafenibu.

Absorpcia

Na základe klinického skúšania u zdravých dobrovoľníkov je medián (min., max.) času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) 3 hodiny (1,5; 4 hodiny) po jednorazovej dávke vo forme tabliet alebo perorálnej suspenzie.

Vplyv jedla

Na základe klinického skúšania u zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v C_{max} a AUC tovorafenibu po podaní tabliet s jedlom s vysokým obsahom tuku (približne 859 celkových kalórií, 54 % tuku) v porovnaní so stavmi nalačno, ale T_{max} bol oneskorený na 6,5 hodiny.

Distribúcia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania je zdanlivý distribučný objem tovorafenibu 60 l/m² (23 %). Tovorafenib sa z 97,5% viaže na ľudské plazmatické proteíny *in vitro*. Tovorafenib sa vo vysokej miere viaže na albumín (≈95 %) a v strednej miere na alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG) (≈42 %).

Biotransformácia

Tovorafenib sa primárne metabolizuje aldehydoxidázou a CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 a CYP2C19 metabolizujú tovorafenib v menšej miere.

Skúšania liekových interakcií

In vitro skúšania

Enzymy CYP450: Tovorafenib inhibuje CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A, ale neinhibuje CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6 v potenciálne klinicky relevantných koncentráciách.

Tovorafenib indukuje CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP2C19 v potenciálne klinicky relevantných koncentráciách.

Systémy transportérov: Tovorafenib nie je substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP), P-glykoproteínu (P-gp), OATP1B1 ani OATP1B3. Tovorafenib nebol vyhodnotený ako substrát OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K a OCT2. Tovorafenib inhibuje BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1 v potenciálne klinicky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania je terminálny polčas tovorafenibu približne 56 hodín (33 %) a zdanlivý klírens je 0,7 l/h/m² (31 %). Na základe klinického skúšania u zdravých dobrovoľníkov sa po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne označeného tovorafenibu zistilo 66,1 % celkovej rádioaktívne označenej dávky v stolici (8,6 % v nezmenenej forme) a 28,7 % dávky sa našlo v moči (0,2 % v nezmenenej forme).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tovorafenibu v závislosti od veku (rozsah: 1 až 94 rokov). C_{max} a AUC u pediatrických pacientov vo veku 11 mesiacov až 17 rokov boli v rozsahu hodnôt pozorovaných u dospelých, ktorým bola podaná rovnaká dávka na plochu povrchu tela.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe populačného farmakokinetického modelovania sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely tovorafenibu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR

≥ 30 ml/min/1,73 m² na základe výpočtu Schwartzovou rovnicou alebo MDRD rovnicou). Tovorafenib sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Na základe populačného farmakokinetického modelovania farmakokinetických dát odvodených z klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely tovorafenibu u pacientov s mierne abnormálnymi hodnotami pečenných funkčných testov (definované ako bilirubín $\leq$ horná hranica referenčného rozpätia [ULN] a aspartátaminotransferáza (AST) > ULN alebo bilirubín > 1 až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST). Tovorafenib sa neskúmal u pacientov so stredne závažnými abnormálnymi hodnotami pečenných funkčných testov (definované ako bilirubín > 1,5-násobok až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) a závažnými abnormálnymi hodnotami pečenných funkčných testov (definované ako bilirubín > 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) (pozri časť 4.2).

Rasa

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tovorafenibu v závislosti od rasy (belošská, černošská, ázijská).

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tovorafenibu v závislosti od pohlavia.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Expozícia tovorafenibu je spojená so znížením Z-skóre výšky vzhľadom na vek u pediatrických pacientov. Počas liečby tovorafenibom pretrváva riziko nižšej výšky vzhľadom na vek. Vyššia expozícia tovorafenibu bola spojená so zvýšeným rizikom nežiaducich reakcií, ako je kožná vyrážka a zvýšené hladiny pečenných enzýmov (AST a ALT) (pozri časť 4.8). Vzťah expozície a odpovede pre celkovú mieru odpovede na základe kritérií RAPNO-LGG nebol klinicky významný v rozsahu dávky 290 až 476 mg/m² (0,76 – 1,25-násobok odporúčanej dávky).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

In vitro, tovorafenib zvýšil fosforyláciu kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK) v klinicky relevantných koncentráciách v bunkách s neurofibromatózou typu 1 – stratou funkcie (NF1-LOF), čo naznačuje skôr aktiváciu než inhibíciu MAP kinázovej dráhy. V NF1 geneticky upravenom myšom modeli plexiformného neurofibrómu bez zmeny BRAF nemal tovorafenib protinádorovú aktivitu (pozri časť 4.4) a hoci to nebolo štatisticky významné, zvýšenie objemu nádoru bolo zaznamenané u 2/12 myší (približne 17 %).

V hERG-transfekovaných bunkách HEK293 bol kanál hERG inhibovaný, čo naznačuje potenciál na predĺženie QT intervalu. Polovičná maximálna inhibičná koncentrácia bola 8,9 μ M, čo je 32-krát viac ako klinická koncentrácia neviazanej látky v plazme u dospelých.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto: Tovorafenib nebol karcinogénny v 26-týždňovej (alebo 6-mesačnej) štúdii u transgénnych myší pri expozíciách približne 0,6-násobku expozície u ľudí (AUC) pri odporúčanej dávke pre ľudí. Na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* sa tovorafenib pri klinicky relevantných expozíciách nepovažuje za genotoxický.

V predbežnej štúdii embryofetálneho vývoja u potkanov bola pozorovaná celková strata vrhu v dôsledku skorej resorpcie u všetkých samíc pri úrovniach expozície nižších ako odporúčaná dávka u ľudí. To viedlo k tomu, že na ďalšie skúmanie nebol k dispozícii žiadny plod a vysvetľuje to absenciu ďalších vývojových štúdií (kľúčové štúdie embryofetálneho vývoja a štúdia prenatálneho a postnatálneho vývoja).

V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja u samíc potkanov znížil tovorafenib počet gravidít, žltých teliesok a živých embryí, ako aj zvýšil postimplantačné straty pri dávkach, ktoré sú približne 0,8-násobkom expozície u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC.

V toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov trvajúcich až 3 mesiace zahŕňali nálezy súvisiace s tovorafenibom u samíc potkanov reverzibilne zväčšenú hrúbku vaginálnej sliznice, zväčšenie a/alebo zvýšený počet krvácajúcich teliesok a krvácanie, a nevratné cystické folikuly, znížený počet žltých teliesok a hyperplázia intersticiálnych buniek boli pozorované vo vaječníkoch pri dávkach približne 0,4-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC. U samcov potkanov znížil tovorafenib hmotnosť nadsemenníkov a semenníkov, čo korelovalo s reverzibilnou tubulárnou degeneráciou/atrofiou semenníkov a znížením počtu epididymálnych spermií pri dávkach približne 0,3-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablet

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kopovidón
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý
celulóza, mikrokryštalická

Filmový obal

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Ojemda sa dodáva v blistroch z PCTFE laminovaným medzi polyvinylchloridom (PVC) a hliníkovou fóliou, ktoré obsahujú 4, 5 alebo 6 filmom obalených tablet. Každá krabička obsahuje 16, 20 alebo 24 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ojemda 25 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna fľaštička Ojemdy obsahuje 300 mg tovorafenibu. Po rekonštitúcii jedna fľaštička perorálnej suspenzie obsahuje 12 ml tovorafenibu s koncentráciou 25 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu

Biely až takmer biely prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ojemda je indikovaná ako monoterapia na liečbu pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (*low-grade glioma*, LGG) s prítomnou fúziou alebo prestavbou génu BRAF alebo mutáciou V600 génu BRAF, u ktorých došlo k progresii po jednej alebo viacerých predchádzajúcich systémových terapiách (pre výber pacientov na základe biomarkerov, pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu tovorafenibom má začať a sledovať kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Výber pacientov

Pred začatím užívania tovorafenibu sa musí u pacientov potvrdiť fúzia alebo prestavba génu BRAF či mutácia V600 génu BRAF vyhodnotená diagnostickou zdravotníckou pomôckou *in vitro* (IVD) s označením CE so zodpovedajúcim určeným účelom. Ak pomôcka IVD s označením CE nie je dostupná, potvrdenie fúzie alebo prestavby génu BRAF alebo mutácie V600 génu BRAF sa má posúdiť alternatívnym validovaným testom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tovorafenibu na základe plochy povrchu tela (*body surface area*, BSA) je 380 mg/m² raz týždenne. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg raz týždenne (pozri tabuľku č. 1). Ojemda sa môže podávať ako perorálna suspenzia (pozri tabuľku č. 1) alebo ako tableta s okamžitým uvoľňovaním (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib 100 mg, filmom obalené tablety).

Odporúčaná dávka pre pacientov s BSA menej ako 0,3 m² nebola stanovená.

Tabuľka č. 1: Odporúčaná dávka na základe plochy povrchu tela:

Plocha povrchu tela	Objem dávky*	Odporúčaná dávka (raz týždenne)
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

*Maximálna dávka na fľaštičku je 300 mg (12 ml).

Trvanie liečby

Liečba tovorafenibom má pokračovať raz týždenne až do progresie ochorenia, straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity.

Vynechané alebo oneskorené dávky

Ak sa dávka vynechá 3 dni alebo menej, vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr a ďalšia dávka sa má užiť v pravidelne naplánovaný deň.

Ak sa dávka vynechá 3 dni alebo viac, vynechaná dávka sa má preskočiť a ďalšia dávka sa má užiť v pravidelne naplánovaný deň.

Medzi dávkami majú byť minimálne 4 dni.

Vracanie

Ak sa bezprostredne po užití dávky vyskytne vracanie, dávka sa má zopakovať.

Úpravy dávky

Zvládanie nežiaducich reakcií môže vyžadovať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby.

Odporúčané zníženia dávky pri nežiaducich reakciách na perorálnu suspenziu tovorafenibu sú uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Odporúčané zníženia dávky pri nežiaducich reakciách

Plocha povrchu tela	Prvé zníženie dávky		Druhé zníženie dávky	
	Objem	Dávka	Objem	Dávka
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

Odporúčané zníženia dávky pri nežiaducich reakciách na tovorafenib sú uvedené v tabuľke č. 3.

Tabuľka č. 3: Odporúčané úpravy dávky pri nežiaducich reakciách

Závažnosť nežiaducich reakcií^a	Úprava dávky^b
<i>Krvácanie a intratumorálne krvácanie</i>	
- Netolerovateľný 2. stupeň 3. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
Prvý výskyt akéhokoľvek 4. stupňa	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
Opakujúci sa 4. stupeň	Trvalé ukončenie.
<i>Kožná toxicita, vrátane fotosenzitivity</i>	
- Netolerovateľný 2. stupeň 3. alebo 4. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
<i>Udalosti súvisiace s pečeňou</i>	
3. stupeň AST alebo ALT 3. stupeň bilirubín	Pozastaviť podávanie. Pri zlepšení na ≤ 2 . stupeň alebo východiskovú hodnotu pokračujte v dávke nasledovne: - Ak laboratórna abnormalita ustúpi do 8 dní, pokračujte v rovnakej dávke. - Ak laboratórna abnormalita neustúpi do 8 dní, pokračujte v zníženej dávke.
Prvý výskyt akéhokoľvek 4. stupňa	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
Opakujúci sa 4. stupeň	Trvalé ukončenie.
<i>Iné nežiaduce reakcie</i>	
- Netolerovateľný 2. stupeň 3. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte trvalé ukončenie liečby.
4. stupeň	Pozastaviť podávanie. - Pri zlepšení na 0. až 1. stupeň pokračujte zníženou dávkou. - Ak nedôjde k zlepšeniu, zvážte ukončenie liečby.

--	--

^a Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov Národného onkologického inštitútu, verzia 5.0. (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE*).

^b Odporúčané zníženia dávky sú uvedené v tabuľke č. 2.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s mierne abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov (definované ako bilirubín $\leq$ horná hranica normálu [*upper limit of normal*, ULN] a aspartátaminotransferáza [AST] > ULN alebo bilirubín > 1x až 1,5x ULN a akákoľvek AST) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Tovorafenib sa neskúmal u pacientov so stredne závažnými abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov (definované ako bilirubín > 1,5x až 3x ULN a akákoľvek AST) alebo závažnými abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov (definované ako bilirubín > 3x ULN a akákoľvek AST) (pozri časť 5.2). Pacienti so stredne závažnými alebo závažnými abnormálnymi hodnotami pečeňových funkčných testov poruchou funkcie pečene majú byť pozorne sledovaní počas liečby tovorafenibom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m² vypočítaná Schwartzovou rovnicou alebo MDRD rovnicou) sa neodporúča žiadna úprava dávky. Tovorafenib sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Pediatrické klinické skúsenosti s tovorafenibom sú obmedzené, najmä v špecifickom vekovom rozmedzí 6 mesiacov až 2 roky. Bezpečnosť a účinnosť tovorafenibu u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ojemda je určená na perorálne použitie.

Ak pacient nie je schopný prehĺtať a má nazogastrickú sondu *in situ*, prášok na perorálnu suspenziu sa môže podávať cez sondu (pozri časť 6.6).

Ojemda sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2) a má sa užívať v pravidelne plánovanom čase raz týždenne.

Ojemda sa má pediatrickým pacientom podávať pod dohľadom dospelých osôb.

Prášok na perorálnu suspenziu Ojemda sa musí pred podaním rekonštituovať (pozri časť 6.6). Pred prvým použitím perorálnej suspenzie by mali byť opatrovatelia (a ak je to vhodné, aj pacienti) poučení o správnej príprave, dávkovaní a podávaní lieku Ojemda.

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie prášku na perorálnu suspenziu sú uvedené v časti 6.6 a na konci písomnej informácie pre používateľa.

Prášok na perorálnu suspenziu a filmom obalené tablety sa môžu používať zameniteľne (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku tovorafenib 100 mg, filmom obalené tablety). U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať alebo majú BSA menej ako 0,9 m², sa má podať perorálna suspenzia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intratumorálne krvácanie

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené prípady intratumorálneho krvácania (zahŕňa nádorové krvácanie a intrakraniálne krvácanie v nádore) (pozri časť 4.8). Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku intratumorálneho krvácania počas liečby tovorafenibom. Riziko intratumorálneho krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antikoagulancií a antiagregačnej liečby. Monitorovanie príznakov a prejavov krvácania sa má vykonávať pravidelne spolu s vyhodnotením podľa klinickej potreby. Výskyt hemoragických udalostí sa má riešiť prerušením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Iné hemoragické príhody

U pacientov užívajúcich tovorafenib boli veľmi často hlásené prípady krvácania. Ak sa vyskytne krvácanie, pacienti sa majú liečiť podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8). Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku krvácania počas liečby tovorafenibom. Riziko krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antikoagulancií a protidoštičkovej liečby. Monitorovanie príznakov a prejavov krvácania sa má vykonávať pravidelne spolu s vyhodnotením podľa klinickej potreby.. Výskyt hemoragických príhod sa má riešiť prerušením dávky, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Účinok na rast

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené prípady spomalenia rastu (pozri časť 4.8). Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku účinku na rast počas liečby tovorafenibom. Má sa vykonávať sledovanie rastu a vývinu pred začatím liečby, pravidelne počas liečby a po ukončení liečby tovorafenibom.

Udalosti súvisiace s pečeňou

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené udalosti súvisiace s pečeňou, konkrétne zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu (pozri časť 4.8). Majú sa vykonávať testy pečeňových funkcií vrátane sledovania hladín AST, ALT a bilirubínu pred začatím liečby, 1 mesiac po začatí liečby a pravidelne počas liečby tovorafenibom. Prerušenie liečby a pokračujte v liečbe rovnakou alebo zníženou dávkou po zlepšení, alebo natrvalo ukončíte liečbu tovorafenibom na základe závažnosti (pozri časť 4.2).

Kožná toxicita vrátane fotosenzitivity

U pacientov liečených tovorafenibom boli veľmi často hlásené prípady vyrážky vrátane fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať ohľadom nových alebo zhoršujúcich sa kožných reakcií. Má sa zvážiť konzultácia s dermatológom a začatie podpornej starostlivosti podľa klinickej indikácie. Pacienti a opatrovatelia majú byť informovaní o riziku vyrážky a fotosenzitivity počas liečby tovorafenibom. Počas liečby tovorafenibom sa odporúča používanie preventívnych opatrení proti expozícii ultrafialovému žiareniu, ako je použitie opaľovacieho krému (SPF ≥ 50), slnečných okuliarov a/alebo ochranného odevu. Liečba sa má prerušiť, obnoviť pri zníženej dávke alebo natrvalo ukončiť na základe závažnosti nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien a mužov

Pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku je potrebné poskytnúť príslušné poradenstvo o účinných metódach antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 28 dní po poslednej dávke tovorafenibu používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu, ako je bariérová metóda (pozri časť 4.5 a časť 4.6). Mužskí pacienti s partnerkami v reprodukčnom veku musia počas liečby tovorafenibom a počas 2 týždňov po poslednej dávke používať kondómy a účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Nádory súvisiace s neurofibromatózou typu 1 (NF1)

Na základe predklinických údajov v modeloch NF1 bez zmien génu BRAF môže tovorafenib podporovať rast nádoru u pacientov s nádormi súvisiacimi s NF1 (pozri časť 5.3). Pred začatím liečby tovorafenibom sa má potvrdiť dôkaz o zmene génu BRAF.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej fľaštičke, t. j. obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na tovorafenib

Tovorafenib je substrát metabolizujúceho enzýmu CYP2C8.

Silné alebo stredne silné inhibítory CYP2C8

Predpokladá sa, že silné alebo stredne silné inhibítory CYP2C8 zvyšujú expozíciu tovorafenibu na základe mechanistického chápania jeho eliminácie, čo pri tovorafenibe môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tovorafenibu so silným alebo stredne silným inhibítorom CYP2C8 (t. j. s gemfibrozilom).

Silné alebo stredne silné induktory CYP2C8

Predpokladá sa, že silné alebo stredne silné induktory CYP2C8 znižujú expozíciu tovorafenibu na základe mechanistického chápania jeho eliminácie, čo môže znížiť účinnosť tovorafenibu (pozri časť 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tovorafenibu so silným alebo stredne silným induktorom CYP2C8 (t. j. s karbamazepínom).

Účinky tovorafenibu na iné lieky

Substráty CYP3A

Tovorafenib je induktor CYP3A. Očakáva sa, že súčasné podávanie tovorafenibu znižuje expozíciu určitých substrátov CYP3A, čo môže znížiť účinnosť týchto substrátov (pozri časť 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tovorafenibu s určitými substrátmi CYP3A (napr. s takrolimom), kde by minimálne zmeny koncentrácie mohli viesť k závažným zlyhaniam liečby. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému podávaniu, sledujte pacientov z hľadiska straty účinnosti, ak sa v súhrne charakteristických vlastností lieku pre substráty CYP3A neodporúča inak.

Súčasné podávanie tovorafenibu s hormonálnou antikoncepciou (substráty CYP3A) môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.6 a 5.2). Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu hormonálnej antikoncepcie s tovorafenibom. Ak nie je možné vyhnúť sa súčasnému podávaniu, musí sa počas súčasného podávania a 28 dní po ukončení liečby tovorafenibom používať ďalšia účinná nehormonálna antikoncepčná metóda.

Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

In vitro údaje ukazujú, že tovorafenib má potenciál indukovať CYP1A2 a CYP2B6 a inhibovať CYP2C8 a CYP2C9. Klinický význam týchto nálezov nie je známy. Odporúča sa primerané monitorovanie keď sa tovorafenib podáva spolu s liekmi metabolizovanými týmito enzýmami.

Transportné substráty

In vitro údaje ukazujú, že tovorafenib má potenciál inhibovať BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1, klinický význam týchto nálezov nie je známy. Odporúča sa primerané monitorovanie keď sa tovorafenib podáva spolu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien a mužov

Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby tovorafenibom podstúpiť tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 28 dní po ukončení liečby tovorafenibom používať účinné metódy antikoncepcie. Tovorafenib môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie a má sa používať účinná nehormonálna antikoncepcia, ako je bariérová metóda (pozri časť 4.5). Mužskí pacienti s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby tovorafenibom a počas 2 týždňov po poslednej dávke používať kondómy a účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o použití tovorafenibu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tovorafenib sa nemá podávať tehotným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži možné riziko pre plod. Tehotné ženy majú byť informované o potenciálnom riziku pre plod. Ak pacientka počas užívania tovorafenibu otehotnie, musí byť informovaná o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tovorafenib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť, preto sa má dojčenie počas liečby tovorafenibom a po obdobie 2 týždňov po poslednej dávke prerušiť.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch tovorafenibu na fertilitu u ľudí. Na základe zistení u zvierat môže mať tovorafenib vplyv na plodnosť u samcov a samíc vo fertilnom veku a nemusí byť reverzibilný (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tovorafenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri zvažovaní schopnosti pacienta vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií tovorafenibu. Pacientov je potrebné upozorniť na potenciál tovorafenibu spôsobiť únavu, ktorá môže mať vplyv na tieto činnosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil tovorafenibu je založený na súhrnných údajoch od 137 pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s relapsujúcim alebo refraktérnym pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (LGG) s BRAF zmenou v jednom klinickom skúšaní (FIREFLY-1, skupina 1 a 2). Medián trvania liečby bol 22,5 mesiaca (rozsah: 0,7 až 32,1 mesiaca). Charakteristiky populácie z hľadiska bezpečnosti zahŕňali pacientov s mediánom veku 9 rokov (rozsah: 1 až 24 rokov); 3 (2 %) pacienti boli vo veku 6 mesiacov až < 2 roky, 93 (68 %) pacientov bolo vo veku 2 roky až < 12 rokov a 41 (30 %) pacientov bolo vo veku > 12 rokov.

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky lieku podľa jednotlivých preferovaných termínov MedDRA patrili zmeny farby vlasov (77,4 %), zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi (62,0 %), únava (60,6 %), anémia (60,6 %), vracanie (56,2 %), hypofosfatémia (52,6 %), bolesť hlavy (52,6 %), makulopapulárna vyrážka (50,4 %), pyrexia (46,7 %), spomalenie rastu (43,1 %), suchá koža (40,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (38,0 %), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi (38,0 %), nauzea (37,2 %), zápcha (36,5 %), infekcia horných dýchacích

ciest (35,8 %), akneiformná dermatitída (34,3 %), epistaxa (32,1 %), znížená chuť do jedla (29,9 %) a paronychia (29,9 %).

Medzi najčastejšie závažné nežiaduce účinky lieku patrilo spomalenie rastu (6,6 %), vracanie (6,6 %) a krvácanie nádoru (5,1 %).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vedúcimi k zníženiu dávky tovorafenibu u > 5 % pacientov bola makulopapulárna vyrážka (5,1 %). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vedúcimi k prerušeniu podávania tovorafenibu u > 5 % pacientov bola pyrexia (13,9 %), makulopapulárna vyrážka (10,2 %), vracanie (10,2 %), únava (5,8 %), nauzea (5,1 %), bolesť hlavy (5,1 %) a zvýšenie alanínaminotransferázy (5,1 %).

Medzi nežiaduce reakcie, ktoré viedli k trvalému ukončeniu podávania tovorafenibu u viac ako jedného pacienta, patrilo spomalenie rastu (2,9 %) a krvácanie nádoru (2,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených tovorafenibom v monoterapii v skúšaní FIREFLY-1 (n=137) sú uvedené v Tabuľke č. 4. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 4: Nežiaduce reakcie lieku hlásené u pediatrických pacientov s LGG v skúšaní FIREFLY-1 (n=137)

Infekcie a nákazy	
veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest, paronychia, vírusová infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
veľmi časté	anémia ^a
Poruchy metabolizmu a výživy	
veľmi časté	znížená chuť do jedla, hypokaliémia, hypoalbuminémia, hyponatriémia
Poruchy nervového systému	
veľmi časté	bolesť hlavy
Poruchy oka	
časté	blefaritída, suché oko
Poruchy ciev	
veľmi časté	krvácanie ^b , intratumorálne krvácanie ^c , nával tepla (flushing)

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	vracanie, nevoľnosť, zápcha, bolesť brucha ^d , stomatitída ^e , hnačka ^f
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
veľmi časté	vyrážka ^g , zmena farby vlasov, suchá koža ^h , akneiformná dermatitída ⁱ , pruritus, zmena sfarbenia kože ^j , alopecia, fotosenzitívna reakcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
veľmi časté	spomalenie rastu ^k , bolesť v končatinách, myalgia, bolesť kĺbov
Celkové poruchy	
veľmi časté	únava, pyrexia, edém ^l
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
veľmi časté	znížená hladina fosforu v krvi ^m , zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, znížený počet lymfocytov, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, znížený počet bielych krviniek
časté	eozinofília
^a Zahŕňa zníženú hladinu hemoglobínu ^b Zahŕňa epistaxu, podliatinu, krvácanie z ďasien, hematóm, petechie, gastrointestinálne krvácanie, hematemézu, hematochéziu, krvácanie z dolnej časti gastrointestinálneho traktu, purpuru, subdurálne krvácanie a vaginálne krvácanie ^c Zahŕňa krvácanie v nádore, intrakraniálne krvácanie v nádore ^d Zahŕňa bolesť v hornej časti brucha ^e Zahŕňa aftózne vredy, ulceráciu v ústnej dutine, cheilitídu, angulárnu cheilitídu a ulceráciu pier ^f Zahŕňa enterokolitídu ^g Zahŕňa makulopapulárnu vyrážku, ekzém, erytematóznu vyrážku, papulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku, dermatitídu, liekovú erupciu, exfoliáciu kože, bulóznú dermatitídu, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku, multiformný erytém a vezikulárnu vyrážku ^h Zahŕňa popraskané pery, suché pery a xerodermu ⁱ Zahŕňa akné ^j Zahŕňa depigmentáciu kože, hyperpigmentáciu kože, hypopigmentáciu kože a melanocytárny névus ^k Zahŕňa poruchu rastu ^l Zahŕňa edém tváre, opuch tváre, periorbitálny edém, opuch očí, periférny edém, periférny opuch, edém pier a opuch vulvy ^m Zahŕňa hypofosfatémiu	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Intratumorálne krvácanie

V skúšaní FIREFLY-1 bolo intratumorálne krvácanie (zahŕňa krvácanie v nádore a intrakraniálne krvácanie v nádore) pozorované u 13,9 % pacientov – 3,6 % pacientov hlásilo udalosti ≥ 3 . stupňa a 0,7% pacientov hlásilo udalosť 5. stupňa. Tovorafenib bol natrvalo vysadený z dôvodu udalostí intratumorálneho krvácania u 2,9 % pacientov. Priemerný čas do nástupu od začatia liečby tovorafenibom bol 239,2 dňa (medián: 206 dní; rozsah: 23 – 671 dní), a priemerné trvanie počiatočného výskytu intratumorálneho krvácania bolo 30,8 dňa (medián: 19,5 dňa; rozsah: 1 deň až 88 dní).

Iné hemoragické príhody

V skúšaní FIREFLY-1 boli hemoragické príhody pozorované u 40,1 % pediatrických pacientov, pričom príhody 3. stupňa sa vyskytli u 2,2 %. Najčastejšia hemoragická príhoda (epistaxa) bola hlásená u 32,1 % pacientov a väčšina bola 1. stupňa. 1 pacient mal epistaxu 3. stupňa. Priemerný čas do nástupu od začatia liečby tovorafenibom bol 124,5 dňa (medián: 77 dní; rozsah: 4 – 617 dní), a priemerné trvanie počiatočného výskytu intratumorálneho krvácania bolo 78,1 dňa (medián: 9 dní; rozsah: (1 deň – 428 dní).

Spomalenie rastu

U pacientov liečených tovorafenibom v období až 24 mesiacov sa preukázalo zníženie Z-skóre pre výšku oproti východiskovému stavu v porovnaní s normatívnymi údajmi týkajúcimi sa veku a pohlavia, hoci sa dá očakávať, že deti s pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (*low-grade glioma*, LGG) budú mať zmenené tempo rastu v porovnaní s deťmi bez rakoviny. V skúšaní FIREFLY-1 bolo hlásené spomalenie rastu u 44,5 % pacientov vo veku 18 alebo menej rokov. Spomalenie rastu malo za následok prerušenie liečby u 5,1 % pacientov a zníženie dávky u 2,2 % pacientov. Spomedzi pacientov, u ktorých došlo k spomaleniu rastu a ktorí si nechali urobiť röntgenové snímky na posúdenie kostného veku, sa nepreukázalo predčasné uzatvorenie epifyzárných rastových platničiek alebo pokročenie v kostnom veku. Spomalenie rastu malo za následok trvalé prerušenie liečby u 3 % pacientov. U pacientov sledovaných po prerušení liečby tovorafenibom sa preukázalo obnovenie rýchlosti rastu a zvýšenie Z-skóre.

Udalosti súvisiace s pečeňou

V skúšaní FIREFLY-1 bolo hlásené zvýšenie ALT u 24,8 % pacientov užívajúcich tovorafenib. U 38 % pacientov užívajúcich tovorafenib sa vyskytlo zvýšenie AST. Zvýšenie ALT a AST ≥ 3 . stupňa sa pozorovalo u 5,8 % a 2,9 % pacientov, v tomto poradí. Okrem toho bolo hlásené zvýšenie bilirubínu u 14,6 % pacientov. Priemerný čas do nástupu zvýšenej ALT bol 215 dní (rozsah: 1 – 672 dní), zvýšenej AST 123 dní (rozsah: 12 – 813 dní) a zvýšeného bilirubínu 79,6 dňa (rozsah: 13 – 645 dní). K zvýšeniu ALT, ktoré malo za následok prerušenie liečby, došlo u 5,1 % pacientov, k zníženiu dávky došlo u 1,5 % pacientov, k zvýšeniu AST, ktoré malo za následok prerušenie liečby, došlo u 2,9 % pacientov a k zníženiu dávky došlo u 0,7 % pacientov. K zvýšeniu bilirubínu, ktoré malo za následok prerušenie liečby, došlo u 0,7 % pacientov, pričom u žiadneho pacienta nebolo potrebné zníženie dávky.

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi

V skúšaní FIREFLY-1 bolo zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi hlásené u 62 % pacientov. U 12,4 % pacientov boli hlásené udalosti ≥ 3 . stupňa. Všetky udalosti boli nezávažné. Z pacientov, u ktorých bolo hlásené zvýšenie CPK, bolo u väčšiny (61,2 %) toto zvýšenie hlásené počas prvých 4 týždňov po začatí liečby tovorafenibom. U niektorých pacientov sa vyskytli viaceré epizódy. Zvýšenie CPK viedlo k prerušeniu liečby u 3,6 % pacientov. Priemerný čas do nástupu tohto zvýšenia od začatia liečby tovorafenibom bol 98,5 dňa (medián: 29 dní; rozsah: 4 dni až 701 dní). Priemerné trvanie počiatočného výskytu udalosti bolo 238,4 dňa (medián: 122 dní; rozsah: 8 dní – 926 dní).

Anémia

V skúšaní FIREFLY-1 bola anémia hlásená u 61,3 % pacientov. U 13,1 % pacientov bola hlásená anémia ≥ 3 . stupňa. U väčšiny týchto pacientov (54,8 %) boli hlásené prípady anémie do 60 dní od začatia liečby tovorafenibom. U jedného pacienta sa vyskytla závažná udalosť. U žiadneho pacienta

nebola z dôvodu anémie ukončená liečba. Anémia bola hlásená u 2,2 % pacientov, u ktorých bolo potrebné prerušenie liečby alebo úprava dávky. Priemerný čas do nástupu anémie od začatia liečby tovorafenibom bol 107,4 dňa (medián: 57 dní; rozsah: 8 – 737 dní) a priemerné trvanie počiatočného výskytu anémie bolo 207,1 dňa (medián: 89,5 dňa; rozsah: 1 deň – 826 dní).

Kožná toxicita vrátane fotosenzitivity

V skúšaní FIREFLY-1 sa vyrážka vyskytla u 83,2 % pacientov. Väčšina udalostí bola mierna. Udalosti ≥ 3 . stupňa boli hlásené u 12,4 % pacientov. Vyrážka mala za následok prerušenie liečby u 16,1 % pacientov, k zníženiu dávky došlo u 8,8 % pacientov a u 1 pacienta (0,7 %) bola ukončená liečba z dôvodu pruritickej vyrážky. Priemerný čas do nástupu vyrážky od začatia liečby tovorafenibom bol 87,6 dňa (medián: 14,5 dňa; rozsah: 1 – 617 dní) a priemerné trvanie počiatočného výskytu vyrážky bolo 103 dní (medián: 43 dní; rozsah: 1 deň – 777 dní). Fotosenzitivita sa vyskytla u 14,6 % pacientov vrátane jednej udalosti 3. stupňa u jedného pacienta (0,7 %) a mala za následok prerušenie liečby u jedného pacienta (0,7 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Údaje o predávkovaní tovorafenibom nie sú k dispozícii. Ak dôjde k predávkovaniu, podávanie tovorafenibu sa má prerušiť a pacient má byť podporne liečený s primeraným sledovaním podľa potreby. Keďže sa tovorafenib vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, je pravdepodobné, že hemodialýza bude pri liečbe predávkovania tovorafenibom neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatikum, inhibítor proteínkinázy, inhibítory B-Raf serín-treonínovej (BRAF) kinázy, ATC kód: L01EC04

Mechanizmus účinku

Tovorafenib je selektívny, malomolekulový inhibítor RAF kinázy typu II, ktorý prechádza do centrálnej nervovej sústavy (CNS) a ktorý inhibuje mutantnú kinázu BRAF V600E, kinázu BRAF divokého typu a kinázu CRAF divokého typu do centrálnej nervovej sústavy (CNS) prechádzajúci, selektívny malomolekulový.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Pri odporúčanej dávke tovorafenibu 380 mg/m² perorálne raz týždenne (aby sa neprekročilo 600 mg) nebolo pozorované priemerné predĺženie QT intervalu o > 20 milisekúnd.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tovorafenibu bola hodnotená u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších v multicentrickom, otvorenom, jednoskupinovom klinickom skúšaní (FIREFLY-1 [Skupina 1]). Vhodní pacienti (n=76) vo veku od 6 mesiacov do 25 rokov museli mať relapsujúci alebo refraktérny pediatrický glióm nízkeho stupňa (LGG) s prítomnou aktivačnou zmenou génu BRAF na základe lokálnych laboratórnych vyšetrení. Pacienti tiež museli mať aspoň jednu merateľnú léziu podľa definovaných RANO 2010. Všetci pacienti dostali aspoň jednu líniu predchádzajúcej systémovej liečby a mali zdokumentovaný dôkaz rádiografickej progresie. Pacienti s nádormi s ďalšími aktivujúcimi

molekulárnymi zmenami (napr. mutáciami IDH1/2 či mutáciami FGFR) alebo pacienti so známou alebo suspektnou diagnózou neurofibromatózy typu 1 (NF1), boli vylúčení.

Pacienti dostávali tovorafenib v dávke približne 420 mg/m² perorálne raz týždenne (rozsah: 290 až 476 mg/m², 0,76 – 1,25-násobok odporúčanej dávky) podľa plochy povrchu tela s maximálnou dávkou 600 mg až do progresie ochorenia, straty klinického prínosu alebo neprijateľnej toxicity.

Hodnotenia nádoru sa vykonávali každých 12 týždňov.

Hlavnými koncovými ukazovateľmi účinnosti boli celková miera odpovede (*overall response rate*, ORR) pacientov hodnotená nezávislým preskúmaním na základe kritérií „Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma“ (RANO-HGG) (hodnotenie odpovede v neuroonkológii pre glióm vysokého stupňa), primárny koncový ukazovateľ, a kritériá „Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma“ (RAPNO-LGG) (hodnotenie odpovede v pediatrickej neuroonkológii pre glióm nízkeho stupňa). Ďalšími ukazovateľmi účinnosti bolo trvanie odpovede, čas do odpovede, ORR a prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) získaného z nezávislého hodnotenia na základe kritérií RANO-LGG (2011).

Medián veku bol 8,5 roka (rozsah: 2 až 21 rokov); 14 pacientov bolo mladších ako 6 rokov, 42 pacientov bolo vo veku od 6 do 12 rokov, 15 pacientov bolo vo veku od 12 do 16 rokov a 6 pacientov bolo vo veku od 16 do 25 rokov; 53 % pacientov bolo mužského pohlavia; 61 % pacientov bolo belochov a 93 % pacientov malo skóre výkonnostného stavu 80 až 100 podľa Karnofského/Lanského. Medián predchádzajúcich systémových režimov, ktoré pacienti dostali, bol 3 (rozsah: 1 až 9). Pacientov, ktorí dostali 1, 2, 3 a > 3 predchádzajúce systémové režimy, bolo 22 %, 26 %, 21 % a 30 %, v tomto poradí. Najbežnejšími predchádzajúcimi systémovými terapiami boli chemoterapeutické režimy (karboplatina a vinkristín). 46 pacientov (60 %) dostalo predchádzajúcu liečbu s inhibítorom MAP kinázovej dráhy. Najčastejšími miestami nádoru boli optická dráha (51 %), hlboké stredové štruktúry (12 %), mozgový kmeň (8 %), mozoček (7 %) a mozgová hemisféra (5 %). 63 pacientov (83 %) malo fúziu alebo prestavbu génu BRAF a 13 pacientov (17 %) malo mutáciu V600.

Medián trvania liečby bol 23,7 mesiaca (rozsah: 0,7 až 32,1 mesiaca).

Podľa protokolu si mohli pacienti po dokončení 26 cyklov liečby/24 mesiacov liečby, a na základe rozhodnutia skúšajúceho, vstúpiť do voliteľnej liečebnej prestávky: Prestávku v liečbe malo 43 % (33/76) pacientov a v liečbe pokračovalo 14 % (11/76) pacientov. Z pacientov, ktorí si vybrali prestávku od liečby, boli 3 pacienti (9,1 %) opätovne liečení tovorafenibom po klinickom alebo rádiografickom potvrdení progresie ochorenia.

Na základe kritérií RANO-HGG v rámci nezávislého hodnotenia bola ORR u 69 hodnotiteľných pacientov 71,0 % (58,8; 81,3; 95 % IS), pričom u 23,2 % pacientov sa jednalo o úplnú odpoveď, u 47,8 % bola prítomná čiastočná odpoveď a u 21,7 % bolo ochorenie stabilizované. Medián trvania odpovede bol 19,7 mesiacov (95 % IS: 13,7; NE [neodhadnuteľné]).

Výsledky účinnosti na základe RAPNO-LGG sú uvedené v tabuľke č. 5.

Tabuľka č. 5: Výsledky účinnosti na základe nezávislého preskúmania v skúšaní FIREFLY-1 (skupina-1)

Parameter účinnosti	RAPNO-LGG N=76*
Celková miera odpovede	
ORR (CR+PR+MR) 95 % CI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Najlepšia celková odpoveď	
Úplná odpoveď (CR), n (%)	0 (0)
Čiastočná odpoveď (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Malá odpoveď (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilné ochorenie (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progredujúce ochorenie (PD), n (%)	13 (17,1)
Trvanie odpovede (DoR)	
N=40	
Medián (95 % IS) ^b , mesiace	18,0 (12,0; 22,8)
Miera DoR po ≥ 12 mesiacov (95 % IS) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Miera DoR po ≥ 24 mesiacov (95 % IS) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Skratky; RAPNO-LGG = hodnotenie odpovede v pediatickej neuroonkológii pre glióm nízkeho stupňa; IS = interval spoľahlivosti.

* Aspoň jedna merateľná lézia podľa príslušných zobrazovacích kritérií na začiatku na základe kritérií RAPNO-LGG.

^a Na základe Clopper-Pearsonovho presného intervalu spoľahlivosti.

^b Na základe Kaplan-Meierovho odhadu.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila do júla 2030 odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšania FIREFLY-2 s liekom Ojemda v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe pediatického gliómu nízkeho stupňa (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Schválenie s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre tovorafenibu sú uvedené ako priemer (CV %), pokiaľ nie je uvedené inak. Na základe populačného farmakokinetického modelovania (pop-PK) je maximálna koncentrácia tovorafenibu v rovnovážnom stave (C_{max}) 6,9 µg/ml (23 %) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) je 508 µg.h/ml (31 %). Čas do dosiahnutia rovnovážneho stavu tovorafenibu je 12 dní (33 %). Expozícia tovorafenibu sa zvyšuje úmerne s dávkou. Nedochádza k žiadnej klinicky významnej akumulácii tovorafenibu.

Absorpcia

Na základe klinického skúšania u zdravých dobrovoľníkov je medián (min., max.) času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) 3 hodiny (1,5; 4 hodiny) po jednorazovej dávke vo forme tabliet alebo perorálnej suspenzie.

Vplyv jedla

Na základe klinického skúšania u zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v C_{max} a AUC tovorafenibu po podaní tabliet s jedlom s vysokým obsahom tuku (približne 859 celkových kalórií, 54 % tuku) v porovnaní so stavmi nalačno, ale T_{max} bol oneskorený na 6,5 hodiny.

Distribúcia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania je zdanlivý distribučný objem tovorafenibu 60 l/m² (23 %). Tovorafenib sa z 97,5% viaže na ľudské plazmatické proteíny *in vitro*. Tovorafenib sa vo vysokej miere viaže na albumín (≈ 95 %) a v strednej miere na alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformácia

Tovorafenib sa primárne metabolizuje aldehydoxidázou a CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 a CYP2C19 metabolizujú tovorafenib v menšej miere.

Skúšania liekových interakcií

In vitro skúšania

Enzýmy CYP450: Tovorafenib inhibuje CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A, ale neinhibuje CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6 v potenciálne klinicky relevantných koncentráciách. Tovorafenib indukuje CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP2C19 v potenciálne klinicky relevantných koncentráciách.

Systémy transportérov: Tovorafenib nie je substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP), P-glykoproteínu (P-gp), OATP1B1 ani OATP1B3. Tovorafenib nebol vyhodnotený ako substrát OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K a OCT2. Tovorafenib inhibuje BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1 v potenciálne klinicky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania je terminálny polčas tovorafenibu približne 56 hodín (33 %) a zdanlivý klírens je 0,7 l/h/m² (31 %). Na základe klinického skúšania u zdravých dobrovoľníkov sa po jednorazovej perorálnej dávke rádioaktívne označeného tovorafenibu zistilo 66,1 % celkovej rádioaktívne označenej dávky v stolici (8,6 % v nezmenenej forme) a 28,7 % dávky sa našlo v moči (0,2 % v nezmenenej forme).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Na základe populačného farmakokinetického modelovania sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tovorafenibu v závislosti od veku (rozsah: 1 až 94 rokov). C_{max} a AUC u pediatrických pacientov vo veku 11 mesiacov až 17 rokov boli v rozsahu hodnôt pozorovaných u dospelých, ktorým bola podaná rovnaká dávka na plochu povrchu tela.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Na základe populačného farmakokinetického modelovania sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely tovorafenibu u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² na základe výpočtu Schwartzovou rovnicou alebo MDRD rovnicou). Tovorafenib sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Na základe populačného farmakokinetického modelovania farmakokinetických dát odvodených z klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely tovorafenibu u pacientov s mierne abnormálnymi hodnotami pečeneových funkčných testov (definované ako bilirubín $\leq$ horná hranica referenčného rozpätia [ULN] a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN alebo bilirubín > 1 až 1,5-násobok ULN a akákoľvek hladina AST). Tovorafenib sa neskúmal u pacientov so stredne závažnými abnormálnymi hodnotami pečeneových funkčných testov (definované ako bilirubín $> 1,5$ -násobok až 3-násobok ULN a akákoľvek hladina AST) a závažnými abnormálnymi hodnotami pečeneových funkčných testov (definované ako bilirubín > 3 -násobok ULN a akákoľvek hladina AST) (pozri časť 4.2).

Rasa

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tovorafenibu v závislosti od rasy (belošská, černošská, ázijská).

Pohlavie

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tovorafenibu v závislosti od pohlavia.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Expozícia tovorafenibu je spojená so znížením Z-skóre výšky vzhľadom na vek u pediatrických pacientov. Počas liečby tovorafenibom pretrváva riziko nižšej výšky vzhľadom na vek. Vyššia expozícia tovorafenibu bola spojená so zvýšeným rizikom nežiaducich reakcií, ako je kožná vyrážka a zvýšené hladiny pečeneových enzýmov (AST a ALT) (pozri časť 4.8). Vzťah expozície a odpovede pre celkovú mieru odpovede na základe kritérií RAPNO-LGG nebol klinicky významný v rozsahu dávky 290 až 476 mg/m² (0,76 – 1,25-násobok odporúčanej dávky).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

In vitro, tovorafenib zvýšil fosforyláciu kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK) v klinicky relevantných koncentráciách v bunkách s neurofibromatózou typu 1 – stratou funkcie (NF1-LOF), čo naznačuje skôr aktiváciu než inhibíciu MAP kinázovej dráhy. V NF1 geneticky upravenom myšom modeli plexiformného neurofibrómu bez zmeny BRAF nemal tovorafenib protinádorovú aktivitu (pozri časť 4.4) a hoci to nebolo štatisticky významné, zvýšenie objemu nádoru bolo zaznamenané u 2/12 myší (približne 17 %).

V hERG-transfekovaných bunkách HEK293 bol kanál hERG inhibovaný, čo naznačuje potenciál na predĺženie QT intervalu. Polovičná maximálna inhibičná koncentrácia bola 8,9 μ M, čo je 32-krát viac ako klinická koncentrácia neviazanej látky v plazme u dospelých.

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto: Tovorafenib nebol karcinogénny v 26-týždňovej (alebo 6-mesačnej) štúdii u transgénnych myší pri expozíciách približne 0,6-násobku expozície u ľudí (AUC) pri odporúčanej dávke pre ľudí. Na základe štúdií *in vitro* a *in vivo* sa tovorafenib pri klinicky relevantných expozíciách nepovažuje za genotoxický.

V predbežnej štúdii embryofetálneho vývoja u potkanov bola pozorovaná celková strata vrhu v dôsledku skoršej resorpcie u všetkých samíc pri úrovniach expozície nižších ako odporúčaná dávka u ľudí. To viedlo k tomu, že na ďalšie skúmanie nebol k dispozícii žiadny plod a vysvetľuje to absenciu

d ďalších vývojových štúdií (kľúčové štúdie embryofetálneho vývoja a štúdia prenatalného a postnatalného vývoja).

V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja u samíc potkanov znížil tovorafenib počet gravidít, žltých teliesok a živých embryí, ako aj zvýšil postimplantačné straty pri dávkach, ktoré sú približne 0,8-násobkom expozície u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC.

V toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou u potkanov trvajúcich až 3 mesiace zahŕňali nálezy súvisiace s tovorafenibom u samíc potkanov reverzibilne zväčšenú hrúbku vaginálnej sliznice, zväčšenie a/alebo zvýšený počet krvácajúcich teliesok a krvácanie, a nevratné cystické folikuly, znížený počet žltých teliesok a hyperplázia intersticiálnych buniek boli pozorované vo vaječníkoch pri dávkach približne 0,4-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC. U samcov potkanov znížil tovorafenib hmotnosť nadsemenníkov a semenníkov, čo korelovalo s reverzibilnou tubulárnou degeneráciou/atrofiou semenníkov a znížením počtu epididymálnych spermií pri dávkach približne 0,3-násobku expozície u ľudí pri odporúčanej dávke na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kopovidón
celulóza, mikrokryštalická
manitol (E421)
laurylsulfát sodný
simetikón
maltodextrín
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
sukralóza
umelá jahodová príchuť (obsahujúca maltodextrín, triacetín, umelá príchuť)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok na perorálnu suspenziu:
3 roky.

Rekonštituovaná perorálna suspenzia:
15 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml fľaštička z číreho skla typu III s indukčným tesnením a bielym polypropylénovým uzáverom.

Každé balenie obsahuje jednu fľaštičku, 20 ml perorálnu dávkovaciu striekačku a adaptér na fľaštičku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Pred každou prípravou dávky lieku Ojemda si pozorne prečítajte návod na použitie.

- Lekár alebo lekárnik by mal ukázať pacientovi alebo opatrovateľovi, ako správne pripraviť, odmerať a podať dávku lieku Ojemda.
- Fľaštička je vyrobená zo skla. Tento liek sa nesmie používať, ak je fľaštička porušená alebo poškodená, alebo ak je bezpečnostné tesnenie pod uzáverom porušené alebo ak chýba.
- Na prípravu lieku Ojemda sa môže používať iba 14 ml vody izbovej teploty.
- Použite maximálne 12 ml lieku Ojemda z každej pripravenej fľaštičky. Ak je predpísaná dávka väčšia ako 12 ml (300 mg), rozdeľte dávku čo najrovnomernejšie medzi každú pripravenú fľaštičku (napr. 6 ml a 7 ml na dávku 325 mg). Pripravte si prvú fľaštičku a podajte dávku pred prípravou druhej fľaštičky.
- Každá dávka sa po príprave lieku musí podať do 15 minút.

Pokyny na rekonštitúciu prášku Ojemda na perorálnu suspenziu

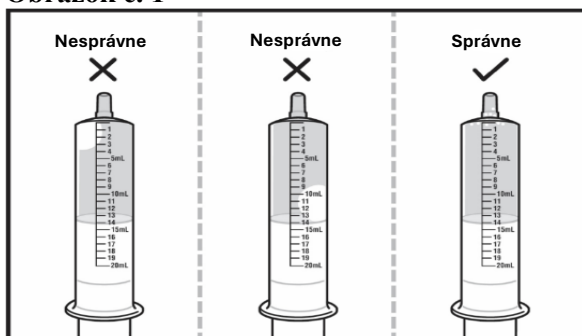
Upozornenie: Ak je na predpísanú dávku potrebná viac ako jedna fľaštička, fľaštičky by sa mali pripravovať po jednej. Rozdeľte dávku čo najrovnomernejšie medzi každú pripravenú fľaštičku. Tento postup by sa mal vykonať na čistom a rovnom pracovnom povrchu a čistými rukami.

1. krok: Naplňte pohárik do polovice vodou izbovej teploty. **Nepoužívajte studenú vodu.**

2. krok: Vyťahujte piest, aby ste natiahli vodu do perorálnej dávkovacej striekačky presne po značku 14 ml.

3. krok: Otočte hrot perorálnej dávkovacej striekačky nahor a skontrolujte vzduchové bubliny. Ak sa v perorálnej dávkovacej striekačke objavajú veľké vzduchové bubliny, vytlačte vodu späť do pohárika a potom znova natiahnite vodu po značku **14 ml**. **Opakujte tento krok**, až pokým nebudú prítomné žiadne veľké vzduchové bubliny. Malé vzduchové bubliny sú v poriadku. (pozri obrázok č. 1)

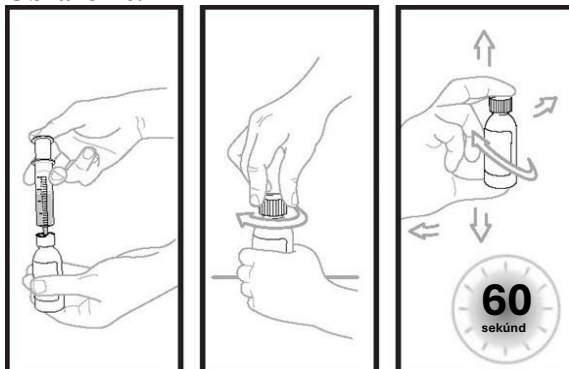
Obrázok č. 1



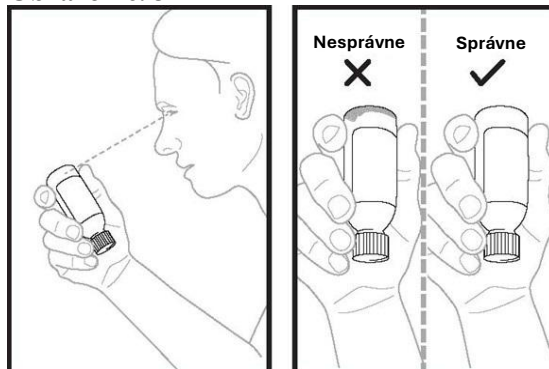
4. krok: Fľaštičku s práškom otvorte pevným zatlačením nadol na uzáver a otočením doľava (proti smeru hodinových ručičiek). Liek nepoužívajte, ak je fľaštička porušená, poškodená alebo ak je bezpečnostné tesnenie pod uzáverom porušené alebo ak chýba. Uzáver **nevyhadzujte**.

5. krok: Pomocou perorálnej dávkovacej striekačky do fľaštičky vstreknite presne 14 ml vody (pozri obrázok č. 2). Hneď nasadíte uzáver späť na fľaštičku zatlačením nadol a otočením uzáveru doprava (v smere hodinových ručičiek). Fľaštičku dobre pretrepávajte 60 sekúnd vo všetkých smeroch. Otočte fľaštičku hore dnom, aby ste skontrolovali, či sa vnútri fľaštičky nenachádza nejaký prášok (pozri obrázok č. 3). Ak vo fľaštičke stále vidíte prášok, pokračujte v pretrepávaní fľaštičky ďalších 15 sekúnd, kým už prášok vo fľaštičke nevidíte. **Fľaštičku celkovo nepretrepávajte dlhšie ako 2 minúty.** Ak vo fľaštičke stále vidíte prášok, požiadajte o novú fľaštičku.

Obrázok č. 2



Obrázok č. 3



6. krok: Otočte fľaštičku hore dnom a krúžte ňou 30 sekúnd (pozri obrázok č. 4). Odstráňte uzáver a skontrolujte, či v hrdle fľaštičky nie sú žiadne pevné látky. Ak po odstránení uzáveru vidíte v hrdle fľaštičky pevné látky, vráťte na fľaštičku uzáver, otočte fľaštičku hore dnom a krúžte ňou ďalších 15 sekúnd.

Fľaštičku nechajte 60 sekúnd odstáť, aby sa usadila väčšina peny. **Poznámka:** Spenenie vo fľaštičke zníži množstvo Ojemda na perorálnu suspenziu.

Obrázok č. 4



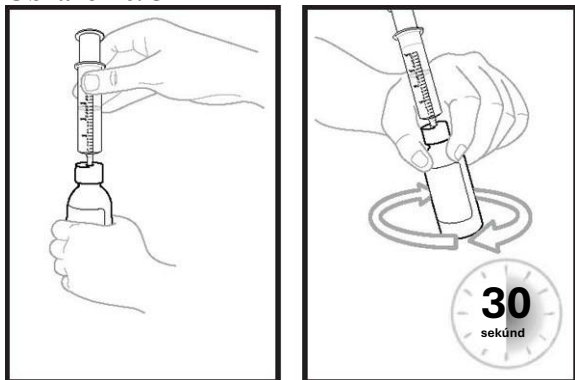
7. krok: Pevne vložte adaptér na fľaštičku do fľaštičky tak, že ho pevne zatlačíte do hornej časti fľaštičky. Horný okraj adaptéra na fľaštičku by mal byť rovnomerný s vrchom fľaštičky.

Neodstraňujte adaptér na fľaštičku po jeho vložení do fľaštičky.

8. krok: Skontrolujte predpísanú dávku v mililitroch (ml). Natiahnite vzduch do perorálnej dávkovacej striekačky vytiahnutím piestu na predpísanú dávku.

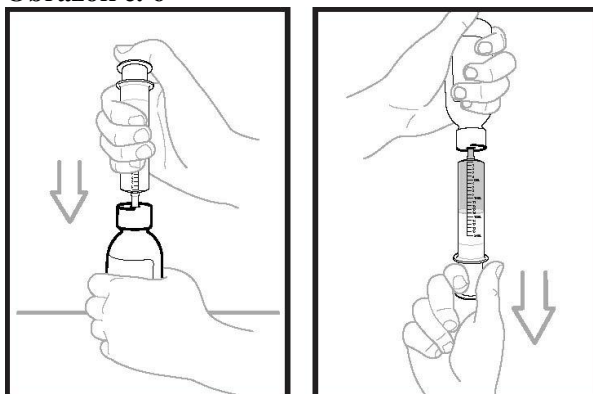
9. krok: Vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do adaptéra na fľaštičku. Hrot perorálnej dávkovacej striekačky by mal natesno zapadnúť do otvoru adaptéra na fľaštičku. S perorálnou dávkovacou striekačkou na svojom mieste držte fľaštičku tam, kde sa hrot perorálnej dávkovacej striekačky zasúva do adaptéra na fľaštičku a krúžte perorálnou suspenziou po dobu 30 sekúnd (pozri obrázok č. 5).

Obrázok č. 5



10. krok: Vstreknite vzduch z perorálnej dávkovacej striekačky do fľaštičky (pozri obrázok č. 6). Podržte perorálnu dávkovaciu striekačku na mieste a otočte fľaštičku hore dnom. Ak chcete odmerať predpísanú dávku, držte hrot perorálnej dávkovacej striekačky smerom nahor a piest potiahnite nadol, až kým sa horná časť piestu nevyrovná predpísanej dávke v mililitroch.

Obrázok č. 6



11. krok: Kým je striekačka stále v adaptéri vo fľaštičke, odstráňte všetky vzduchové bubliny v perorálnej dávkovacej striekačke jemným zatlačením Ojemda späť do fľaštičky a potom znova vytiahujte piest, aby ste natiahli predpísanú dávku. Opakujte tento krok, kým neuvidíte, že zostalo málo vzduchových bublín alebo nezostali žiadne. Tento krok opakujte aj ak natiahnete nesprávnu dávku do perorálnej dávkovacej striekačky. Použite maximálne 12 ml Ojemda z každej pripravenej fľaštičky.

12. krok: Ponechajte hrot perorálnej dávkovacej striekačky v adaptéri na fľaštičku a opatrne otočte fľaštičku do zvislej polohy. Fľaštičku znova položte na rovnú pracovnú plochu. Pomaly vyberte hrot perorálnej dávkovacej striekačky z adaptéra na fľaštičku jemným ťahaním priamo nahor. **Ojemda je pripravená na podanie.**

Podávanie perorálnou injekčnou striekačkou

Po príprave suspenzie umiestnite špičku perorálnej injekčnej striekačky smerom do vnútra úst tak, aby sa špička dotýkala vnútra jedného z líc a potom pomaly zatlačte liek do úst stlačením piestu. Nestláčajte piest nasilu. To môže spôsobiť dusenie. Nechajte dieťa prehltnúť počas podávania lieku Ojemda.

Podávanie pomocou výživovej sondy

Používajte výživovú sondu s veľkosťou 12 French. Pred podaním suspenzie vypláchnite výživovú sondu podľa pokynov výrobcu. Na natiahnutie suspenzie z fľaštičky použite injekčnú striekačku ENFit a potom dávkujte suspenziu do výživovej sondy pomocou adaptéra ENFit. Nakoniec po podaní výživovú sondu vypláchnite podľa pokynov výrobcu.

Ak sú na prípravu požadovanej dávky potrebné 2 fľaštičky, zopakujte kroky 1 až 12 a ihneď podajte zvyšok dávky. Nezapomnite podať celú dávku lieku Ojemda.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2025/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: DD. mesiac RRRR
Dátum posledného predĺženia registrácie: DD. mesiac RRRR

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Príloha I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť tovorafenibu v liečbe pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s pediatrickým gliómom nízkeho stupňa (LGG) s prítomnou fúziou alebo prestavbou génu BRAF alebo mutáciou BRAF V600 držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží záverečnú správu z randomizovaného skúšania fázy III s dvoma skupinami s paralelnými skupinami (FIREFLY-2) na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti monoterapie tovorafenibom v porovnaní so štandardnou liečbou (SoC) chemoterapiou u pediatrických pacientov s gliómom nízkeho stupňa s prítomnou aktivačnou zmenou génu RAF (rýchlo akcelerujúci fibrosarkóm), ktorý si vyžaduje systémovú liečbu prvej línie.	30. apríla 2032
Držiteľ rozhodnutia o registrácii vygeneruje dodatočné farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky a predloží aktualizovaný farmakokinetický populačný model zahŕňajúci tieto údaje vrátane hodnotenia systémovej expozície a v prípade potreby reviduje odporúčania pre dávkovanie pre túto podskupinu pacientov.	30. apríla 2032

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIE KARTÓNOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Ojemda 100 mg filmom obalené tablety
tovorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tovorafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta
16 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
24 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2025/001 16 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2025/002 20 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2025/003 24 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ojemda 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Ojemda 100 mg tablety
tovorafenib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIE KARTÓNOVÉ BALENIE****1. NÁZOV LIEKU**

Ojemda 25 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
tovorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Po rekonštitúcii jedna fľaštička perorálnej suspenzie obsahuje 300 mg tovorafenibu v 12 ml s koncentráciou 25 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Prášok na perorálnu suspenziu.

Obsahuje 1 fľaštičku, 1 adaptér na fľaštičku, 1 perorálnu dávkovaciu striekačku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rekonštitúcii použite do 15 minút.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2025/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ojemda 25 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠTIČKE

1. NÁZOV LIEKU

Ojemda 25 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu
tovorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Po rekonštitúcii jedna fľaštička perorálnej suspenzie obsahuje 300 mg tovorafenibu v 12 ml pri 25 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.
Na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred rekonštitúciou si prečítajte tento návod na použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po rekonštitúcii použite do 15 minút.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2025/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ojemda 100 mg filmom obalené tablety tovorafenib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa vyskytnú u vášho dieťaťa. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú pre vás alebo vaše dieťa – ale v písomnej informácii sa uvádza len „vaše dieťa“.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ojemda a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Ojemdu
3. Ako podávať Ojemdu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ojemdu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ojemda a na čo sa podáva

Ojemda obsahuje liečivo tovorafenib a patrí do skupiny liekov známych ako inhibítory proteínkinázy.

Používa sa u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších na liečbu pediatrického gliómu nízkeho stupňa. Je to typ nádoru mozgu, ktorý sa tvorí v gliových bunkách, ktoré podporujú a chránia nervové bunky v mozgu a mieche. Gliómom sa prideluje stupeň od 1 po 4, čo označuje ako agresívne sú nádorové bunky. Stupeň 1 a 2 sú považované za gliómy nízkeho stupňa.

Ojemda sa používa u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších, ktorých nádor mozgu:

- má abnormalitu génu BRAF (fúzia alebo preskupenie BRAF, alebo mutácia BRAF V600) a;
- ktorý sa vrátil po predchádzajúcej liečbe alebo na predchádzajúcu liečbu nereagoval.

Pred začatím liečby lekár vykoná test, aby sa uistil, že Ojemda je správny liek pre vaše dieťa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Ojemdu

Nepodávajte Ojemdu

- ak je vaše dieťa alergické na tovorafenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním Ojemda sa poraďte s lekárom vášho dieťaťa. Lekár musí vedieť, či vaše dieťa:

- **má problémy s krvácaním. Ojemda môže spôsobiť problémy s krvácaním vrátane krvácania vnútri nádoru.** Užívanie liekov, ktoré zabraňujú zrážaniu krvi, ako antikoagulanciá alebo protidoštičková liečba, môže zvýšiť riziko týchto problémov s krvácaním počas liečby Ojemdou. Ak sa vyskytne krvácanie, môže lekár na základe závažnosti prerušiť liečbu, pokračovať v liečbe zníženou dávkou alebo ukončiť liečbu Ojemdou. Okamžite povedzte svojmu lekárovi ak sa u vášho dieťaťa objavia príznaky vrátane:
 - krvácanie z nosa,
 - bolesti hlavy,
 - vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín,
 - zvracanie krvi alebo zvratky, ktoré vyzerajú ako kávové zrnko,
 - červená alebo čierna stolica, ktorá vyzerá ako decht,
 - zmätenosť,
 - nezrozumiteľná reč,
 - závraty,
 - pocit slabosti
- **má kožné problémy.** Ojemda môže spôsobiť vyrážku vrátane fotosenzitivity (stav, pri ktorom je koža veľmi citlivá na slnko alebo iné formy ultrafialového svetla a môže sa ľahko spáliť). Mali by ste sa snažiť vyhnúť tomu, aby bolo vaše dieťa priamo vystavené slnku, pretože to môže viesť ku kožným reakciám. Počas liečby Ojemdou vykonávajte preventívne opatrenia, ako je používanie krému s ochranným faktorom (SPF $\geq$ 50), slnečných okuliarov a/alebo ochranného odevu. Lekár môže na základe závažnosti reakcie prerušiť liečbu, pokračovať v liečbe zníženou dávkou alebo natrvalo ukončiť liečbu. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vášho dieťaťa objavia symptómy vrátane:
 - vyvýšené hrčky na sfarbených škvrnách na koži,
 - olupovanie, začervenanie alebo podráždenie kože,
 - pľuzgiere,
 - vyrážka.

Čo bude lekár vášho dieťaťa kontrolovať pred začatím liečby a počas nej

- Vaše dieťa bude mať vyšetrenia krvi, aby sa zistilo, ako dobre funguje jeho pečeň pred začatím liečby, jeden mesiac po začatí a pravidelne počas liečby Ojemdou. Ojemda totiž môže spôsobiť problémy s pečeňou. Ak sa to stane, doktor môže prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu alebo znížiť dávku.
- Lekár bude pred začatím liečby, pravidelne počas liečby a po ukončení liečby sledovať rast vášho dieťaťa. Ojemda totiž môže spomaliť rýchlosť rastu vášho dieťaťa.

Deti mladšie ako 6 mesiacov

Ojemda sa neodporúča používať u detí mladších ako 6 mesiacov. V tejto vekovej skupine nebola skúmaná.

Iné lieky a Ojemda

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky pred začiatkom liečby Ojemdou, povedzte to svojmu lekárovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Je to veľmi dôležité, pretože niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku Ojemdy alebo zvýšiť pravdepodobnosť, že vaše dieťa bude mať vedľajšie účinky. Ojemda môže tiež ovplyvniť spôsob, akým fungujú niektoré iné lieky.

- gemfibrozil, liek používaný na liečbu vysokého cholesterolu a hladiny tuku v krvi
- karbamazepín, liek používaný na zastavenie záchvatov
- takrolimus: liek používaný na potlačenie imunitného systému vášho tela, alebo na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu vašim telom
- antikoncepcia: ak používate perorálnu (podávanú ústami) hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj spoľahlivú bariérovú metódu antikoncepcie (pozri Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť)

Ak vaše dieťa užíva ktorýkoľvek z týchto liekov (alebo ak si nie ste istý), **informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. Lekár môže rozhodnúť o úprave dávky.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Aj keď bude tento liek primárne použitý u malých detí, môže byť použitý u starších pacientok schopných otehotnieť. Táto časť je určená pre také pacientky

- Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete s užívaním tohto lieku. Ojemda môže vážne poškodiť nenarodené dieťa.
- Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, okamžite o tom povedzte lekárovi. Dáta zo štúdií na zvieratách preukázali, že Ojemda môže poškodiť nenarodené dieťa.

Ak vaše dieťa môže otehotnieť, lekár pred začatím liečby Ojemdou vykoná test.

Antikoncepcia

Ak by vaše dieťa mohlo otehotnieť, musí počas liečby Ojemdou a najmenej 28 dní po poslednej dávke lieku Ojemda používať spoľahlivú metódu antikoncepcie.

Metódy antikoncepcie obsahujúce hormóny (ako sú antikoncepcné tabletky, injekcie alebo náplasti) nemusia počas liečby Ojemdou fungovať spoľahlivo. Aby sa zabránilo riziku tehotenstva počas užívania Ojemdy, mala by sa používať účinná nehormonálna bariérová metóda antikoncepcie (napr. kondóm). Poraďte sa s lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak vaše dieťa mužského pohlavia môže splodiť dieťa, vaše dieťa by malo počas liečby Ojemdou a po období 2 týždňov po poslednej dávke Ojemdy používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či Ojemda môže prechádzať do materského mlieka. Vaše dieťa nemá dojčiť počas liečby a po období 2 týždňov po ukončení liečby. Porozprávajte sa s lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa počas tohto obdobia.

Plodnosť

Účinky Ojemdy na plodnosť nie sú známe. Tento liek môže mať potenciálny vplyv na plodnosť mužov a žien a účinky nemusia byť zvrátiteľné. Možnosti zvýšenia šancí vášho dieťaťa mať v budúcnosti deti by ste mali prediskutovať s lekárom svojho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ojemda môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlo, jazdiť na bicykli/kolobežke, obsluhovať stroje alebo sa zúčastňovať na iných činnostiach, ktoré vyžadujú ostražitosť. Ak má vaše dieťa problémy so zrakom alebo sa cíti unavené alebo slabé, alebo má nízku hladinu energie, malo by sa takýmto činnostiam vyhnúť.

Opis týchto účinkov nájdete v časti 4.

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Ochorenie vášho dieťaťa, jeho príznaky a liečebná situácia môžu tiež ovplyvniť jeho schopnosť zúčastňovať sa na takýchto činnostiach.

Ojemda obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej fläštičke prášku na perorálnu suspenziu, t. j. obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Ojemdu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo podať

Lekár rozhodne o správnej dávke Ojemdy na základe telesnej veľkosti vášho dieťaťa, vrátane jeho váhy a výšky.

Lekár môže rozhodnúť, že vášmu dieťaťu sa má podať nižšia dávka, ak sa u neho vyskytnú vedľajšie účinky.

Liečba bude pokračovať, pokiaľ z nej bude mať vaše dieťa úžitok a nevyskytnú sa žiadne neprijateľné nežiaduce účinky.

Ako podávať tento liek

Vaše dieťa má tablety prehltnúť celé a zapiť ich vodou. Tablety sa nesmú hrýzť, krájať ani drviť. Ak vaše dieťa nemôže prehltnúť tablety, Ojemda je tiež dostupná ako prášok na perorálnu suspenziu. Ojemdu podávajte raz týždenne s jedlom alebo bez jedla.

Ak podáte viac Ojemdy, ako máte

Ak ste podali príliš veľa Ojemdy, **požiadajte o radu lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. Ak je to možné, ukážte im balenie Ojemdy a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete podať Ojemdu

- Ak je týždenná dávka Ojemdy oneskorená o 3 dni alebo menej, podajte ju hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku svojmu dieťaťu podajte v nasledujúci pravidelne naplánovaný deň.
- Ak je týždenná dávka Ojemdy oneskorená o viac ako 3 dni, preskočte ju, a ďalšiu dávku podajte svojmu dieťaťu v nasledujúci pravidelne naplánovaný deň.

Ak bude dieťa po užití Ojemdy vracať

Ak bude vaše dieťa ihneď po užití Ojemdy vracať, podajte mu dávku znova. Ak si nie ste istý, či máte podať ďalšiu dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete podávať Ojemdu

Podávajte Ojemdu tak dlho, ako vám povie lekár. Neprestávajte podávať liek, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte používať tento liek a vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc, ak má vaše dieťa ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- Závažné krvácanie, ako napríklad krvácanie z nosa, ktoré neprestáva.
- Príznaky krvácania nádoru, ako je náhle brnenie, slabosť, znečítlivenie alebo náhla a silná bolesť hlavy, nevoľnosť alebo vracanie, zmätenosť alebo nezrozumiteľná reč.
- Vyrážka, vyrážka podobná akné, odlupovanie, začervenanie alebo podráždenie kože, hrčky alebo drobné kožné hrbolčeky alebo pľuzgiere. Môžu to byť príznaky závažných kožných vyrážok.
- Spálenie sa po vystavení slnku. Odporúča sa používať preventívne opatrenia pred vystavením sa slnečnému žiareniu, ako je použitie opaľovacieho krému (SPF $\geq$ 50), slnečných okuliarov a/alebo ochranného odevu.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zmeny farby vlasov
- únava (vyčerpanie)
- nízka hladina červených krviniek, ktoré môžu spôsobiť únavu a bledú pokožku (anémia)

- zvýšená hladina enzýmov (zvýšená kreatínfosfokináza v krvi), enzým uvoľňovaný do krvi pri poškodení svalu
- vracanie
- nízka hladina fosfátu v krvi (hypofosfatémia)
- bolesť hlavy
- suchá koža
- horúčka (pyrexia)
- pomalý rast (spomalenie rastu)
- akné
- zvýšená hladina enzýmov v pečeni vášho dieťaťa (zvýšená aspartátaminotransferáza)
- zvýšená hladina enzýmov (zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi), čo môže poukazovať na to, že vaše dieťa má nejaký druh poškodenia tkaniva
- nevoľnosť (nausea)
- zápcha
- infekcia nosa a hrdla (infekcia horných dýchacích ciest)
- opuch (edém)
- infekcia nechťového lôžka (paronychia)
- znížená chuť do jedla
- bolesti brucha
- nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia)
- zápal sliznice ústnej dutiny (stomatitída)
- svrbíaca koža (pruritus)
- hnačka
- chudnutie (zníženie telesnej hmotnosti)
- zvýšená hladina enzýmov v pečeni vášho dieťaťa (zvýšená alanínaminotransferáza)
- bolesti nôh a rúk (bolesti končatín)
- zmeny farby kože
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- bolesť svalov (myalgia)
- pokles počtu lymfocytov, typu bielych krviniek
- zvýšená hladina produktu rozpadu červených krviniek (zvýšený bilirubín v krvi)
- nízka hladina albumínu v krvi (hypoalbuminémia)
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatriémia)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vírusové infekcie
- pokles počtu bielych krviniek
- sčervenanie kože (flushing)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- pokles počtu eozinofilov, typu bielych krviniek
- zápal okrajov očných viečok (blefaritída)
- suché oko

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V*](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ojemda

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ojemda obsahuje

- Liečivo je tovorafenib. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tovorafenibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: oxid kremičitý, koloidný, bezvodý; kopovidón; kroskarmelóza, sodná soľ; stearát horečnatý; mikrokryštalická celulóza
Obal tablety: hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý, žltý oxid železitý, červený oxid železitý.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Ojemda a obsah balenia

Ojemda 100 mg tablety sú oranžové, oválne, filmom obalené tablety, s vyrazeným „100“ na jednej strane a „D101“ na druhej strane. Sú dodávané v blistroch s 4, 5 alebo 6 filmom obalenými tabletami. Každá krabička obsahuje 16, 20 alebo 24 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Ojemda 25 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu tovorafenib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa vyskytnú u vášho dieťaťa. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú pre vás alebo vaše dieťa – ale v písomnej informácii sa uvádza len „vaše dieťa“.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ojemda a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Ojemdu
3. Ako podávať Ojemdu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ojemdu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ojemda a na čo sa podáva

Ojemda obsahuje liečivo tovorafenib a patrí do skupiny liekov známych ako inhibítory proteínkinázy.

Používa sa u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších na liečbu pediatrického gliómu nízkeho stupňa. Je to typ nádoru mozgu, ktorý sa tvorí v gliových bunkách, ktoré podporujú a chránia nervové bunky v mozgu a mieche. Gliómom sa prideluje stupeň od 1 po 4, čo označuje ako agresívne sú nádorové bunky. Stupeň 1 a 2 sú považované za gliómy nízkeho stupňa.

Ojemda sa používa u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších, ktorých nádor mozgu:

- má abnormalitu génu BRAF (fúzia alebo preskupenie BRAF, alebo mutácia BRAF V600), a;
- ktorý sa vrátil po predchádzajúcej liečbe alebo na predchádzajúcu liečbu nereagoval.

Pred začatím liečby lekár vykoná test, aby sa uistil, že Ojemda je správny liek pre vaše dieťa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Ojemdu

Nepodávajte Ojemdu

- ak je vaše dieťa alergické na tovorafenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním Ojemdy sa poraďte s lekárom vášho dieťaťa. Lekár musí vedieť, či vaše dieťa:

- **má problémy s krvácaním. Ojemda môže spôsobiť problémy s krvácaním vrátane krvácania vnútri nádoru.** Užívanie liekov, ktoré zabraňujú zrážaniu krvi, ako antikoagulanciá alebo protidoštičková liečba, môže zvýšiť riziko týchto problémov s krvácaním počas liečby Ojemdou. Ak sa vyskytne krvácanie, môže lekár na základe závažnosti prerušiť liečbu, pokračovať v liečbe zníženou dávkou alebo natrvalo ukončiť liečbu Ojemdou. Okamžite povedzte svojmu lekárovi ak sa u vášho dieťaťa objavia príznaky vrátane:
 - krvácanie z nosa,
 - bolesti hlavy,
 - vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín,
 - zvracanie krvi alebo zvratky, ktoré vyzerajú ako kávové zrnko,
 - červená alebo čierna stolica, ktorá vyzerá ako decht,
 - zmätenosť,
 - nezrozumiteľná reč,
 - závraty,
 - pocit slabosti.
- **má kožné problémy.** Ojemda môže spôsobiť vyrážku vrátane fotosenzitivity (stav, pri ktorom je koža veľmi citlivá na slnko alebo iné formy ultrafialového svetla a môže sa ľahko spáliť). Mali by ste sa snažiť vyhnúť tomu, aby bolo vaše dieťa priamo vystavené slnku, pretože to môže viesť ku kožným reakciám. Počas liečby Ojemdou vykonávajte preventívne opatrenia, ako je používanie krému s ochranným faktorom (SPF $\geq$ 50), slnečných okuliarov a/alebo ochranného odevu. Lekár môže na základe závažnosti reakcie prerušiť liečbu, pokračovať v liečbe zníženou dávkou alebo natrvalo ukončiť liečbu. Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vášho dieťaťa objavia symptómy vrátane:
 - vyvýšené hrčky na sfarbených škvrnách na koži,
 - olupovanie, začervenanie alebo podráždenie kože,
 - pľuzgiere,
 - vyrážka.

Čo bude lekár vášho dieťaťa kontrolovať pred začatím liečby a počas nej

- Vaše dieťa bude mať vyšetrenia krvi, aby sa zistilo, ako dobre funguje pečeň pred začatím liečby, jeden mesiac po začatí a pravidelne počas liečby Ojemdou. Ojemda totiž môže spôsobiť problémy s pečeňou. Ak sa to stane, doktor môže prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu alebo znížiť dávku.
- Lekár bude pred začatím liečby, pravidelne počas liečby a po ukončení liečby sledovať rast vášho dieťaťa. Ojemda totiž môže spomaliť rýchlosť rastu vášho dieťaťa.

Deti mladšie ako 6 mesiacov

Ojemda sa neodporúča používať u detí mladších ako 6 mesiacov. V tejto vekovej skupine nebola skúmaná.

Iné lieky a Ojemda

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky pred začiatkom liečby Ojemdou, povedzte to svojmu lekárovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Je to veľmi dôležité, pretože niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku Ojemdy alebo zvýšiť pravdepodobnosť, že vaše dieťa bude mať vedľajšie účinky. Ojemda môže tiež ovplyvniť spôsob, akým fungujú niektoré iné lieky.

- gemfibrozil, liek používaný na liečbu vysokého cholesterolu a hladiny tuku v krvi
- karbamazepín, liek používaný na zastavenie záchvatov
- takrolimus: liek používaný na potlačenie imunitného systému vášho tela, alebo na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu vašim telom
- antikoncepcia: ak používate perorálnu hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj spoľahlivú bariérovú metódu antikoncepcie (pozri Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť)

Ak vaše dieťa užíva ktorýkoľvek z týchto liekov (alebo ak si nie ste istý), **informujte o tom svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. Lekár môže rozhodnúť o úprave dávky.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Aj keď bude tento liek primárne použitý u malých detí, môže byť použitý u starších pacientok schopných otehotnieť. Táto časť je určená pre také pacientky

- Ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete s užívaním tohto lieku. Ojemda môže vážne poškodiť nenarodené dieťa.
- Ak otehotníte počas užívania tohto lieku, okamžite o tom povedzte lekárovi. Dáta zo štúdií na zvieratách preukázali, že Ojemda môže poškodiť nenarodené dieťa.

Ak vaše dieťa môže otehotnieť, lekár pred začatím liečby Ojemdou vykoná test.

Antikoncepcia

Ak by vaše dieťa mohlo otehotnieť, musí počas liečby Ojemdou a najmenej 28 dní po poslednej dávke Ojemdy používať spoľahlivú metódu antikoncepcie.

Metódy antikoncepcie obsahujúce hormóny (ako sú antikoncepcné tabletky, injekcie alebo náplasti) nemusia počas liečby Ojemdou fungovať spoľahlivo. Aby sa zabránilo riziku tehotenstva počas užívania Ojemdy, mala by sa používať účinná nehormonálna bariérová metóda antikoncepcie (napr. kondóm). Poradte sa s lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak vaše dieťa mužského pohlavia môže splodiť dieťa, vaše dieťa by malo počas liečby liekom Ojemda a po období 2 týždňov po poslednej dávke Ojemdy používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či Ojemda môže prechádzať do materského mlieka. Vaše dieťa nemá dojčiť počas liečby a po období 2 týždňov po ukončení liečby. Porozprávajte sa s lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa počas tohto obdobia.

Plodnosť

Účinky Ojemdy na plodnosť nie sú známe. Tento liek môže mať potenciálny vplyv na plodnosť mužov a žien a účinky nemusia byť zvrátiteľné. Možnosti zvýšenia šancí vášho dieťaťa mať v budúcnosti deti by ste mali prediskutovať s lekárom svojho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ojemda môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlo, jazdiť na bicykli/kolobežke, obsluhovať stroje alebo sa zúčastňovať na iných činnostiach, ktoré vyžadujú ostražitosť. Ak má vaše dieťa problémy so zrakom alebo sa cíti unavené alebo slabé, alebo má nízku hladinu energie, malo by sa takýmto činnostiam vyhnúť.

Opis týchto účinkov nájdete v časti 4.

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Ochorenie vášho dieťaťa, jeho príznaky a liečebná situácia môžu tiež ovplyvniť jeho schopnosť zúčastňovať sa na takýchto činnostiach.

Ojemda obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej fľaštičke prášku na perorálnu suspenziu, t. j. obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Ojemdu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo podať

Lekár rozhodne o správnej dávke Ojemdy na základe telesnej veľkosti vášho dieťaťa, vrátane jeho váhy a výšky.

Lekár môže rozhodnúť, že vášmu dieťaťu sa má podať nižšia dávka, ak sa u neho vyskytnú vedľajšie účinky.

Liečba bude pokračovať, pokiaľ z nej bude mať vaše dieťa úžitok a nevyskytnú sa žiadne neprijateľné nežiaduce účinky.

Ako podávať tento liek

Prečítajte si návod na použitie na konci tejto písomnej informácie, kde nájdete podrobnosti o tom, ako pripraviť a podať prášok na perorálnu suspenziu.

Ojemdu podávajú raz týždenne s jedlom alebo bez jedla.

Ak podáte viac Ojemdy, ako máte

Ak ste podali príliš veľa Ojemdy, **požiadajte o radu lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. Ak je to možné, ukážte im balenie Ojemdy a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete podať Ojemdu

- Ak je týždenná dávka Ojemdy oneskorená o 3 dni alebo menej, podajte ju hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku svojmu dieťaťu podajte v nasledujúci pravidelne naplánovaný deň.
- Ak je týždenná dávka Ojemdy oneskorená o viac ako 3 dni, preskočte ju, a ďalšiu dávku podajte svojmu dieťaťu v nasledujúci pravidelne naplánovaný deň.

Ak bude dieťa po užití Ojemdy vracať

Ak bude vaše dieťa ihneď po užití Ojemdy vracať, podajte mu dávku znova. Ak si nie ste istý, či máte podať ďalšiu dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete podávať Ojemdu

Podávajú Ojemdu tak dlho, ako vám povie lekár. Neprestávajú podávať liek, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte používať tento liek a vyhľadajte okamžitú lekársku pomoc, ak má vaše dieťa ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- Závažné krvácanie, ako napríklad krvácanie z nosa, ktoré neprestáva.
- Príznaky krvácania nádozu, ako je náhle brnenie, slabosť, znečitlivenie alebo náhla a silná bolesť hlavy, nevoľnosť alebo vracanie, zmätenosť alebo nezrozumiteľná reč.
- Vyrážka, vyrážka podobná akné, odlupovanie, začervenanie alebo podráždenie kože, hrčky alebo drobné kožné hrbolčeky alebo pľuzgiere. Môžu to byť príznaky závažných kožných vyrážok.
- Spálenie sa po vystavení slnku. Odporúča sa používať preventívne opatrenia proti vystaveniu sa slnečnému žiareniu, ako je použitie opaľovacieho krému (SPF $\geq$ 50), slnečných okuliarov a/alebo ochranného odevu.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zmeny farby vlasov

- únava (vyčerpanosť)
- nízka hladina červených krviniek, ktoré môžu spôsobiť únavu a bledú pokožku (anémia)
- zvýšená hladina enzýmov (zvýšená kreatínfosfokinázav krvi), enzým uvoľňovaný do krvi pri poškodení svalů
- vracanie
- nízka hladina fosfátu v krvi (hypofosfatémia)
- bolesť hlavy
- suchá koža
- horúčka (pyrexia)
- pomalý rast (spomalenie rastu)
- akné
- zvýšená hladina enzýmov v pečeni vášho dieťaťa (zvýšená aspartátaminotransferáza)
- zvýšená hladina enzýmov (zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi), čo môže poukazovať na to, že vaše dieťa má nejaký druh poškodenia tkaniva
- nevoľnosť
- zápcha
- infekcia nosa a hrdla (infekcia horných dýchacích ciest)
- opuch (edém)
- infekcia nechtového lôžka (paronychia)
- znížená chuť do jedla
- bolesti brucha
- nízka hladina draslíka v krvi (hypokalémia)
- zápal sliznice ústnej dutiny (stomatitída)
- svrbíaca koža (pruritus)
- hnačka
- chudnutie (zníženie telesnej hmotnosti)
- zvýšená hladina enzýmov v pečeni vášho dieťaťa (zvýšená alanínaminotransferáza)
- bolesti nôh a rúk (bolesti končatín)
- zmeny farby kože
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- bolesť svalov (myalgia)
- pokles počtu lymfocytov, typu bielych krviniek
- zvýšená hladina produktu rozpadu červených krviniek (zvýšený bilirubín v krvi)
- nízka hladina albumínu v krvi (hypoalbuminémia)
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatrémia)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vírusové infekcie
- pokles počtu bielych krviniek
- sčervenanie kože (flushing)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- pokles počtu eozinofilov, typu bielych krviniek
- zápal okrajov očných viečok (blefaritída)
- suché oko

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V***. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ojemdu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku fľaštičky a na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Po rekonštitúcii sa musí suspenzia použiť do 15 minút.

Nepoužívajte tento liek, ak je bezpečnostné tesnenie pod uzáverom fľaštičky porušené alebo ak chýba.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ojemda obsahuje

- Liečivo je tovorafenib. Jedna fľaštička obsahuje 300 mg tovorafenibu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna fľaštička perorálnej suspenzie 12 ml tovorafenibu s koncentráciou 25 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú: kopovidón, mikrokryštalická celulóza, manitol (E421), laurylsulfát sodný, simetikón, maltodextrín, koloidný bezvodý oxid kremičitý, prášok sukralózy, umelá jahodová príchuť (obsahuje maltodextrín, triacetín a umelú príchuť).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej fľaštičke, t. j. obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ako vyzerá Ojemda a obsah balenia

Ojemda prášok na perorálnu suspenziu 25 mg/ml je biely až takmer biely prášok vo fľaštičke z číreho skla, ktorý je balený spolu so vsúvacím adaptérom na fľaštičku a 20 ml perorálnou dávkovacou striekačkou.

1 ml rekonštituovaného prášku Ojemda na perorálnu suspenziu s jahodovou príchuťou obsahuje 25 mg tovorafenibu. Po rekonštitúcii jedna fľaštička perorálnej suspenzie obsahuje 300 mg tovorafenibu v 12 ml s koncentráciou 25 mg/ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

NÁVOD NA POUŽITIE

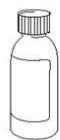
Pred prečítaním tohto návodu na použitie si najprv prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Tento návod na použitie obsahuje dôležité informácie o tom, ako pripraviť, odmerať a podať dávku lieku Ojemda 25 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu.

- Pozorne si prečítajte tento návod pred prvou prípravou, odmeraním a podaním dávky Ojemdy na použitie a vždy, keď dostanete ďalšie balenie, pretože k nemu môžu existovať nové informácie. Táto informácia nenahrádza rozhovor s lekárom o lekárskej liečbe alebo ochorení vášho dieťaťa.
- Lekár alebo lekárnik by vám mal ukázať, ako správne pripraviť, odmerať a podať dávku Ojemdy. Ak máte otázky, obráťte sa na lekára alebo lekárnika.
- Podajte Ojemdu presne tak, ako vám lekár povie.
- Ojemdu dostanete v škatuli, ktorá obsahuje fľaštičku s práškom, 20 ml perorálnu dávkovaciu striekačku a adaptér na fľaštičku. Ak nemáte jednu alebo viac z týchto položiek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Fľaštička je vyrobená zo skla. Fľaštičku nepoužívajte, ak je rozbitá alebo poškodená. Liek Ojemda nepoužívajte, ak je bezpečnostné tesnenie pod uzáverom porušené alebo ak chýba. Ak potrebujete novú fľaštičku, obráťte sa na lekára alebo lekárnika.
- Nepoužívajte Ojemda po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaštičke po EXP. Ak uplynul dátum expirácie, obráťte sa na svojho lekárnika.
- Na prípravu lieku Ojemda používajte len vodu izbovej teploty.
- Každá dávka sa po príprave lieku **musí podať do 15 minút**.
- Každá fľaštička, adaptér na fľaštičku a striekačka Ojemdy sú **určené len na jednorazové použitie**.
- Fľaštičku, adaptér na fľaštičku a striekačku uchovávajte mimo dosahu detí.

Pripravte si nasledujúce pomôcky:

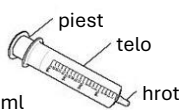
Nachádza sa v balení:



fľaštička s uzáverom



adaptér na fľaštičku



20 ml perorálna dávkovacia striekačka

Nenachádza sa v balení:

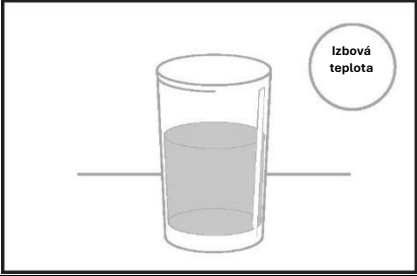
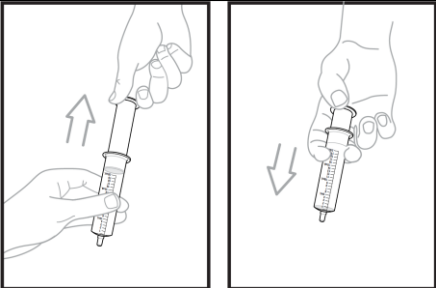
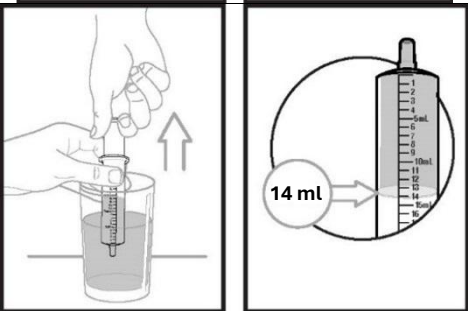
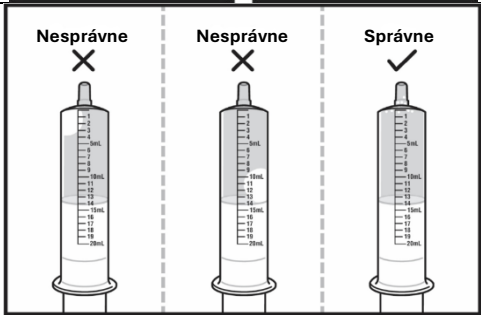
- 1 prázdny čistý pohárik
- voda izbovej teploty (15 až 30 °C)
- Striekačka ENFit a adaptér ENFit (ak používate alebo podávate liek Ojemda prášok na perorálnu suspenziu cez výživovú sondu)

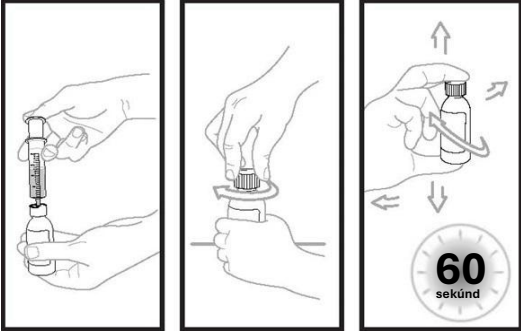
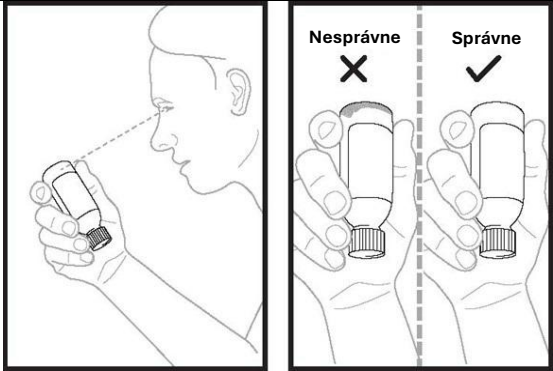
Vždy používajte priloženú perorálnu dávkovaciu striekačku, aby ste sa uistili, že ste správne odmerali predpísanú dávku. 20 ml perorálna dávkovacia striekačka je označená s cieľom pomôcť vám správne odmerať predpísanú dávku Ojemdy. Telo perorálnej dávkovacej striekačky má značenie v mililitroch (ml).

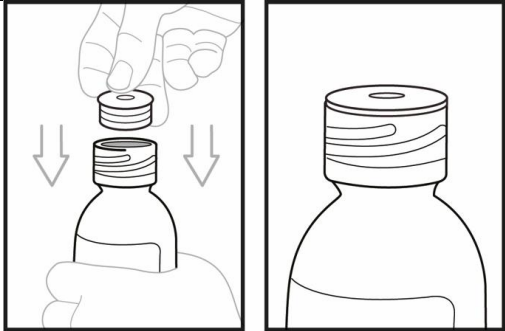
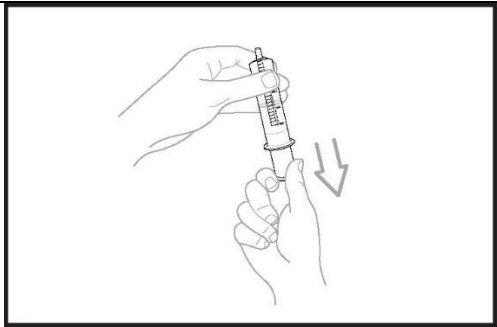
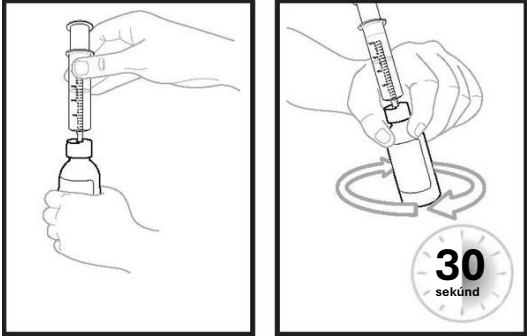
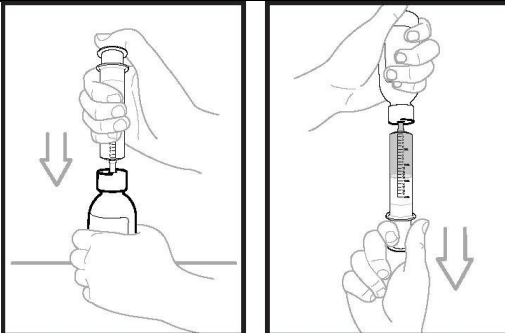
Poznámka: Predpísaná dávka Ojemdy môže vyžadovať prípravu 2 fľaštičiek prášku. Ak sú potrebné 2 fľaštičky:

- do každej fľaštičky vždy pridajte presne 14 ml vody izbovej teploty a

- pripravte a podajte dávku Ojemdy z prvej fľaštičky, a potom zopakujte rovnaké kroky na prípravu a podanie dávky Ojemdy z druhej fľaštičky.
- Ojemda sa môže podávať ústne pomocou 20 ml perorálnej dávkovacej striekačky alebo cez výživovú sondu s **minimálnou** veľkosťou 12 F (French) pomocou striekačky ENFit.
 - Ak Ojemdu podávate **perorálne**, postupujte podľa **1. až 19. kroku** v časti A.
 - Ak Ojemdu **podávate výživovou sondou**, postupujte podľa **20. až 25. kroku** v časti B

ČASŤ A: PODÁVANIE CEZ PERORÁLNU STRIEKAČKU	
1. krok Pred prípravou, odmeraním a podaním dávky Ojemdy si umyte a osušte ruky.	
2. krok Položte pomôcky na čistý, rovný pracovný povrch.	
3. krok Naplňte pohárik do polovice vodou izbovej teploty (okolo 15 °C až 30 °C). Nepoužívajte studenú vodu.	
4. krok Odstráňte vzduch z perorálnej dávkovacej striekačky. Vytiahnite piest perorálnej dávkovacej striekačky smerom nahor, pokiaľ to až ide, a potom zatlačte piest späť do perorálnej dávkovacej striekačky, pokiaľ to až ide. To pomôže odstrániť všetok vzduch vnútri.	
5. krok Umiestnite hrot perorálnej dávkovacej striekačky do vody. Vytahujte piest, aby ste natiahli vodu do perorálnej dávkovacej striekačky po značku 14 ml.	
6. krok Odstráňte perorálnu dávkovaciu striekačku z pohárika. Otočte hrot perorálnej dávkovacej striekačky nahor a skontrolujte vzduchové bubliny. Ak sa v perorálnej dávkovacej striekačke objavia veľké vzduchové bubliny, vytlačte vodu späť do pohárika a potom znova vytiahnite piest, aby ste natiahli vodu po značku 14 ml . Opakujte 6. krok , až pokým nebudú prítomné žiadne veľké vzduchové bubliny. Malé vzduchové bubliny sú v poriadku. Dajte perorálnu dávkovaciu striekačku nabok.	

7. krok Fľaštičku s práškom otvorte pevným zatlačením uzáveru nadol a otočením doľava (proti smeru hodinových ručičiek). • Uzáver nevyhadzujte. • Odstráňte bezpečnostné tesnenie. Liek nepoužívajte, ak je bezpečnostné tesnenie pod uzáverom porušené alebo ak chýba. Ak je bezpečnostné tesnenie porušené, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi.	
8. krok Vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do otvoru fľaštičky. Stlačte piest nadol a do fľaštičky vstreknite presne 14 ml vody. • Vyberte hrot vyprázdnenej perorálnej dávkovacej striekačky z fľaštičky a odložte ju nabok. • Hneď nasad'te uzáver späť na fľaštičku zatlačením nadol a otočením uzáveru doprava (v smere hodinových ručičiek). • Fľaštičku dobre pretrepávajte 60 sekúnd vo všetkých smeroch.	
9. krok Otočte fľaštičku hore dnom, aby ste skontrolovali, či sa vnútri fľaštičky nenachádza nejaký prášok. • Ak vo fľaštičke stále vidíte prášok, pokračujte v pretrepávaní fľaštičky ďalších 15 sekúnd, kým už prášok vo fľaštičke neuvídite. • Fľaštičku celkovo nepretrepávajte dlhšie ako 2 minúty. • Skontrolujte fľaštičku, aby ste sa uistili, že už nie je vidno žiadny prášok. • Ak vo fľaštičke stále vidíte prášok, kontaktujte lekára alebo lekárnika a požiadajte o novú fľaštičku.	
10. krok Otočte fľaštičku hore dnom a krúžte ňou 30 sekúnd. • Umiestnite fľaštičku na rovnú, čistú pracovnú plochu. • Odstráňte uzáver a skontrolujte, či v hrdle fľaštičky nie sú žiadne pevné látky. • Ak v hrdle fľaštičky vidíte pevné látky, vráťte na fľaštičku uzáver, otočte fľaštičku hore dnom a krúžte ňou ďalších 15 sekúnd. • Fľaštičku nechajte 60 sekúnd odstáť, aby sa usadila väčšina peny. Poznámka: Spenenie vo fľaštičke zníži množstvo Ojemda na perorálnu suspenziu.	

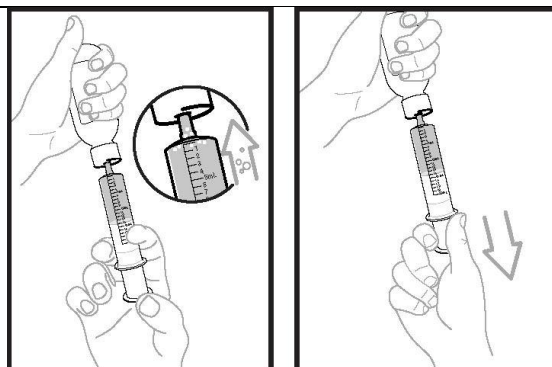
11. krok Fľaštičku otvorte pevným zatlačením nadol na uzáver a otočením doľava (proti smeru hodinových ručičiek). Uzáver nevyhadzujte. Pevne vložte adaptér na fľaštičku do fľaštičky tak, že ho pevne zatlačíte do hornej časti fľaštičky. Horný okraj adaptéra na fľaštičku by mal byť zarovno s vrchom fľaštičky. Neodstraňujte adaptér na fľaštičku po jeho vložení do fľaštičky.	
12. krok Skontrolujte dávku v mililitroch (ml), ako vám predpísal váš lekár. Znovu vezmite perorálnu dávkovaciu striekačku. Každá značka na perorálnej dávkovacej striekačke sa rovná 1 ml. Natiahnite vzduch do perorálnej dávkovacej striekačky vytiahnutím piestu na predpísanú dávku. Ak je napríklad predpísaná dávka 12 ml, perorálnu dávkovaciu striekačku natiahnete vytiahnutím piestu na značku 12 ml.	
13. krok Vložte hrot perorálnej dávkovacej striekačky do adaptéra na fľaštičku. • Hrot perorálnej dávkovacej striekačky by mal dobre zapadnúť do otvoru adaptéra na fľaštičku. • Ponechajte perorálnu dávkovaciu striekačku pripojenú k fľaštičke. S perorálnou dávkovacou striekačkou vo svojej pozícii a držaním fľaštičky tam, kde sa hrot perorálnej dávkovacej striekačky zasúva do adaptéra na fľaštičku, krúžte perorálnou suspenziou po dobu 30 sekúnd.	
14. krok Vstreknite vzduch z perorálnej dávkovacej striekačky do fľaštičky. Podržte perorálnu dávkovaciu striekačku na mieste a otočte fľaštičku hore dnom. Ak chcete odmerať predpísanú dávku, držte hrot perorálnej dávkovacej striekačky smerom nahor a piest potiahnite nadol, až kým sa horná časť piestu nevyrovná s predpísanou dávkou v mililitroch.	

15. krok Kým je striekačka stále vo fľaštičke, odstráňte všetky vzduchové bubliny v perorálnej dávkovacej striekačke jemným zatlačením lieku Ojemda späť do fľaštičky a potom znova vytiahujte piest, aby ste natiahli predpísanú dávku.

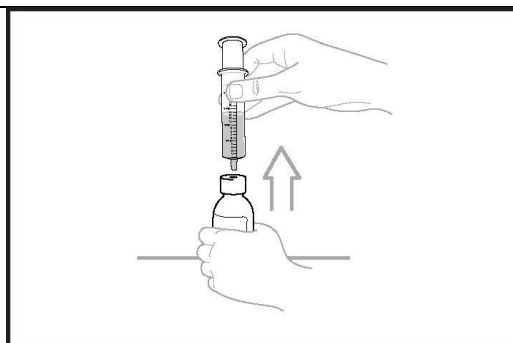
Opakujte **15. krok**, kým neuvidíte, že zostalo málo vzduchových bublín alebo nezostali žiadne. Tento krok opakujte aj ak natiahnete nesprávnu dávku do perorálnej dávkovacej striekačky.

Poznámka: Použite maximálne 12 ml Ojemdy z každej pripravenej fľaštičky.

- Ak je predpísaná dávka väčšia ako 12 ml (300 mg), rozdeľte dávku čo najrovnomernejšie medzi každú pripravenú fľaštičku.
- Ak je napríklad dávka 13 ml, odoberte 6 ml z prvej pripravenej fľaštičky a 7 ml z druhej pripravenej fľaštičky.



16. krok Ponechajte hrot perorálnej dávkovacej striekačky v adaptéri na fľaštičku a opatrne otočte fľaštičku do zvislej polohy. Fľaštičku znova položte na rovnú pracovnú plochu. Pomaly vyberte hrot perorálnej dávkovacej striekačky z adaptéra na fľaštičku jemným ťahaním priamo nahor. **Nedržte** perorálnu dávkovaciu striekačku za piest, pretože piest by sa mohol vytiahnuť.



17. krok Uistite sa opätovnou kontrolou, že horná časť piestu perorálnej dávkovacej striekačky je na značke vašej predpísanej dávky v ml. Ak nemáte správnu predpísanú dávku v ml, zopakujte **15. až 17. krok**.

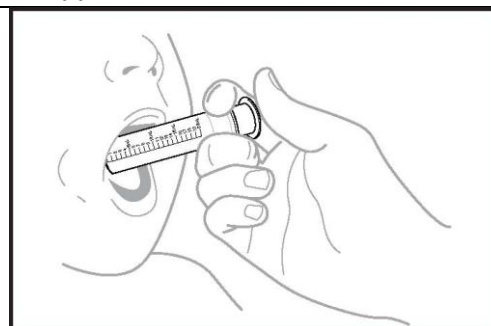
Ak podávate dávku lieku Ojemda **perorálne**, pokračujte **18. krokom**.

Ak podávate dávku lieku Ojemda cez výživovú sondu, prejdite do **časti B**.

Ojemda sa po príprave na použitie **musí podať do 15 minút**.

18. krok Vaše dieťa má pri užití alebo podaní dávky Ojemdy sedieť vzpriamene. Umiestnite hrot perorálnej dávkovacej striekačky do vnútra úst smerom k vnútornej strane líca.

- Pomaly vytlačte liek do úst stlačením piestu striekačky nadol.
- Piest **nestláčajte** príliš silno. Mohlo by to spôsobiť dusenie.
- Pri podávaní lieku Ojemda umožnite dieťaťu prehltnúť. Vaše dieťa môže po prehltnutí lieku Ojemda ihneď piť tekutiny.
- Dbajte na to, aby ste podali celú dávku lieku Ojemda.
- Ak sú na prípravu vašej predpísanej dávky potrebné 2 fľaštičky lieku Ojemda, zopakujte pre druhú fľaštičku **1. až 18. krok v časti A**.
- Ak sa pripravená perorálna suspenzia lieku Ojemda nepodá do 15 minút, zlikvidujte ju.



19. krok Pokyny na likvidáciu použitých, exspirovaných alebo nepoužitých fľaštičiek Ojemda a perorálnych dávkovacích striekačiek nájdete v **časti C**.

ČASŤ B: PODÁVANIE CEZ VÝŽIVOVÚ SONDU

Pred podaním dávky **perorálnej suspenzie** Ojemdy cez výživovú sondu si prečítajte nasledujúce informácie a pred pokračovaním na **20. KROK** sa poraďte s lekárom dieťaťa:

- Ojemda sa môže podávať cez výživovú sondu podľa pokynov lekára.
- Používajte iba výživovú sondu **s minimálnou veľkosťou 12 F (French)**.
- Na prípravu každej dávky Ojemdy vo fľaštičke vždy použite 20 ml perorálnu dávkovaciu striekačku (je súčasťou balenia).
- Na odmeranie a podanie každej dávky Ojemdy cez výživovú sondu vždy použite 20 ml striekačku ENFit a adaptér ENFit (nie je súčasťou balenia).

20. krok Pred podaním dávky Ojemdy vypláchnite výživovú sondu podľa pokynov výrobcu.

21. krok

Pri príprave Ojemdy pomocou 20 ml perorálnej dávkovacej striekačky postupujte podľa **1. až 11. kroku** v časti **A**.

Potom postupujte podľa **12. až 17. kroku** v časti **A**, aby ste pomocou striekačky ENFit a adaptéra ENFit natiahli dávku Ojemdy pre svoje dieťa.

22. krok Pripojte 20 ml striekačku ENFit obsahujúcu Ojemdu k výživovej sonde.

23. krok Na piest striekačky vyviňte stabilný tlak, aby ste cez výživovú sondu podali celú dávku Ojemdy.

24. krok Po každom podaní dávky Ojemdy vypláchnite výživovú sondu podľa pokynov výrobcu. Ak sú potrebné 2 fľaštičky, **zopakujte 21. krok** a ihneď podajte zvyšok dávky.

25. krok Pokyny na likvidáciu použitých, exspirovaných alebo nepoužitých fľaštičiek Ojemdy a perorálnych dávkovacích striekačiek nájdete v časti **C**.

Časť C: Pokyny na likvidáciu použitých, exspirovaných alebo nepoužitých fľaštičiek Ojemdy a perorálnych dávkovacích striekačiek

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

PRÍLOHA IV

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA PODMIENEČNÉHO POVOLENIA NA UVEDENIE
NA TRH**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Podmienečné povolenie na uvedenie na trh**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť podmienečné povolenie na uvedenie na trh, ako je podrobnejšie vysvetlené v Európskej verejnej hodnotiacej správe.