

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ojemda 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tovorafeniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžne, ovalne filmsko obložene tablete (16 mm dolžina in 9 mm širina) z vtisnjeno oznako "100" na eni strani in "D101" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ojemda je indicirano kot monoterapija za zdravljenje bolnikov, starih 6 mesecev in več, s pediatričnim gliomom nizke stopnje (LGG – low-grade glioma), ki vsebuje fuzijo ali preureditev gena BRAF ali mutacijo BRAF V600, pri katerih je napredoval po eni ali več predhodnih sistemskih zdravljenjih (za izbor bolnikov na podlagi biomarkerjev glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tovorafenibom mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, izkušen pri uporabi zdravil proti raku.

Izbor bolnikov

Preden bolniki prejmejo tovorafenib, je treba z medicinskim pripomočkom za diagnostiko *in vitro* (IVD) z oznako CE za ustrezen namen potrditi fuzijo ali preureditev gena BRAF ali mutacijo BRAF V600. Če pripomoček IVD z oznako CE ni na voljo, je treba potrditev fuzije ali preureditve gena BRAF ali mutacije BRAF V600 oceniti z alternativnim validiranim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek tovorafeniba glede na površino telesa (BSA) je 380 mg/m² enkrat tedensko. Največji priporočeni odmerek je 600 mg enkrat tedensko (glejte preglednico 1).

Zdravilo Ojemda se lahko daje v obliki tablete s takojšnjim sproščanjem (glejte preglednico 1) ali v obliki peroralne suspenzije (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib 25 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo).

Priporočeni odmerek za bolnike s telesno površino, manjšo od 0,3 m², še ni bil določen.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek glede na površino telesa

Površina telesa	Priporočeni odmerek (enkrat tedensko)
0,30–0,89 m ²	<u>Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib prašek za peroralno suspenzijo</u>
0,90–1,12 m ²	400 mg
1,13–1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s tovorafenibom naj se nadaljuje enkrat tedensko, dokler ne pride do napredovanja bolezni, izgube klinične koristi ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščeni ali odloženi odmerki

Če bolnik zamudi odmerek za 3 dni ali manj, naj ga vzame čim prej, naslednji odmerek pa naj vzame na svoj redni dan.

Če bolnik zamudi odmerek za več kot 3 dni, naj izpusti ta odmerek, naslednji odmerek pa naj vzame na svoj redni dan.

Med odmerki naj preteče najmanj 4 dni.

Bruhanje

Če se bruhanje pojavi takoj po zaužitju odmerka, je treba odmerek ponoviti.

Prilagoditve odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva zmanjšanje odmerka, začasno ali trajno prekinitev zdravljenja.

Priporočeno zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov za tablete tovorafeniba je navedeno v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočeno zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Površina telesa	Prvo zmanjšanje odmerka	Drugo zmanjšanje odmerka
0,30–1,12 m ²	Peroralno suspenzijo dajajte enkrat tedensko (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib prašek za peroralno suspenzijo)	Peroralno suspenzijo dajajte enkrat tedensko (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib prašek za peroralno suspenzijo)
1,13–1,39 m ²	400 mg enkrat tedensko	Peroralno suspenzijo dajajte enkrat tedensko (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib prašek za peroralno suspenzijo)
≥ 1,40 m ²	500 mg enkrat tedensko	400 mg enkrat tedensko

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov tovorafeniba so navedene v preglednici 3.

Preglednica 3: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Resnost neželenih učinkov^a	Prilagoditev odmerka^b
<i>Krvavitev in intratumorska krvavitev</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Nevzdržna stopnja 2• Stopnja 3	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none">- Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.- Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none">• Prvi pojav katere koli stopnje 4	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none">- Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.- Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none">• Ponavljajoča se stopnja 4	Trajna prekinitvev.
<i>Toksičnost za kožo, vključno s fotosenzitivnostjo</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Nevzdržna stopnja 2• Stopnja 3 ali 4	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none">- Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.- Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<i>Dogodki, povezani z jetri</i>	
<ul style="list-style-type: none">• AST ali ALT stopnje 3• Bilirubin stopnje 3	Ustavite dajanje. Če se stanje izboljša na stopnjo ≤ 2 ali izhodiščno raven, nadaljujte z naslednjim: <ul style="list-style-type: none">- Če nenormalnosti v rezultatih laboratorijskih preiskav izzvenijo v 8 dneh, nadaljujte z enakim odmerkom.- Če nenormalnosti v rezultatih laboratorijskih preiskav ne izzvenijo v 8 dneh, nadaljujte z manjšim odmerkom.
<ul style="list-style-type: none">• Prvi pojav katere koli stopnje 4	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none">- Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.- Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none">• Ponavljajoča se stopnja 4	Trajna prekinitvev.
<i>Drugi neželeni učinki</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Nevzdržna stopnja 2• Stopnja 3	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none">- Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom.- Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.

Resnost neželenih učinkov ^a	Prilagoditev odmerka ^b
<ul style="list-style-type: none"> • Stopnja 4 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o prekinitvi.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) različica 5.0.

^b Za priporočeno zmanjšanje odmerka glejte preglednico 2.

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin \leq zgornja meja normalne vrednosti [ZMN] in aspartat aminotransferaza [AST] $>$ ZMN ali bilirubin $>$ 1x do 1,5x ZMN in katera koli vrednost AST) odmerka ni treba prilagoditi. Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih z zmerno nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin $>$ 1,5x do 3x ZMN in katera koli vrednost AST) ali hudo nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin $>$ 3x ZMN in katera koli vrednost AST) (glejte poglavje 5.2). Bolnike z zmerno ali hudo nenormalnimi testi jetrne funkcije je treba med zdravljenjem s tovorafenibom skrbno spremljati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², izračunan po Schwartzovi enačbi ali enačbi MDRD) odmerka ni treba prilagoditi. Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Klinične izkušnje s tovorafenibom pri pediatričnih bolnikih so omejene, zlasti v specifičnem starostnem razponu od 6 mesecev do 2 let. Varnost in učinkovitost tovorafeniba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ojemda je za peroralno uporabo.

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo in se jih ne sme žvečiti, rezati ali drobiti.

Zdravilo Ojemda se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2) in ga je treba jemati po rednem urniku enkrat na teden.

Zdravilo Ojemda je treba pediatričnim bolnikom dajati pod nadzorom odraslih.

Filmsko obložene tablete in prašek za peroralno suspenzijo se lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib prašek za peroralno suspenzijo). Bolnikom, ki ne morejo požirati ali imajo telesno površino manjšo od 0,9 m², je treba zagotoviti peroralno suspenzijo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib prašek za peroralno suspenzijo).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intratumska krvavitev

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o intratumorskih krvavitvah (vključno z izrazoma tumorska krvavitev in intrakranialna tumorska krvavitev) (glejte poglavje 4.8). Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati glede tveganja za intratumorsko krvavitev med zdravljenjem s tovorafenibom. Tveganje za tumorsko krvavitev se lahko poveča pri sočasni uporabi antikoagulantov

in protitrombotičnega zdravljenja. Rutinsko je treba spremljati znake in simptome krvavitve ter jih ocenjevati, kot je klinično indicirano. Pojav krvavitve je treba obvladovati s prekinitvijo odmerjanja ali prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Drugi dogodki krvavitve

Pri bolnikih, ki so jemali tovorafenib, so zelo pogosto poročali o krvavitvah. Če pride do krvavitve, je treba bolnike zdraviti, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.8). Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati glede tveganja za krvavitve med zdravljenjem s tovorafenibom. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri sočasni uporabi antikoagulantov in protitrombotičnega zdravljenja. Rutinsko je treba spremljati znake in simptome krvavitve ter jih ocenjevati, kot je klinično indicirano. Pojav krvavitve je treba obvladovati s prekinitvijo odmerjanja, zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Vpliv na rast

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o zmanjšanju hitrosti rasti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati glede tveganja za vpliv na rast med zdravljenjem s tovorafenibom. Spremljanje rasti in razvoja je treba opraviti pred uvedbo, rutinsko med zdravljenjem s tovorafenibom in po prekinitvi zdravljenja.

Dogodki, povezani z jetri

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o dogodkih, povezanih z jetri, natančneje zvišanih vrednostih alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in bilirubina (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje testov jetrne funkcije, vključno z ravnmi AST, ALT, bilirubina je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja, po 1 mesecu od uvedbe zdravljenja in rutinsko med zdravljenjem s tovorafenibom. Glede na resnost je treba zdravljenje s tovorafenibom bodisi prekiniti in po izboljšanju nadaljevati z enakim ali zmanjšanim odmerkom bodisi trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za kožo, vključno s fotosenzitivnostjo

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o izpuščaju, vključno z dogodki preobčutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede novih kožnih reakcij ali njihovega poslabšanja. Če je klinično indicirano, je treba razmisliti o posvetovanju z dermatologom in uvedbi podporne oskrbe. Bolnike in skrbnike je treba med zdravljenjem s tovorafenibom opozoriti na tveganje za pojav izpuščaja in preobčutljivosti na svetlobo. Med zdravljenjem s tovorafenibom se priporoča uporaba previdnostnih ukrepov za zaščito pred izpostavljenostjo ultravijolični svetlobi, kot so uporaba zaščite pred soncem (SPF \geq 50), sončna očala in/ali zaščitna oblačila. Zdravljenje je treba začasno prekiniti, nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti glede na resnost neželenega učinka (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.8).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Pred uvedbo zdravljenja pri ženskah v rodni dobi je treba zagotoviti ustrezne nasvete o učinkovitih metodah kontracepcije. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in 28 dni po zadnjem odmerku tovorafeniba uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo, kot je pregradna metoda (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tovorafenibom in 2 tedna po zadnjem odmerku uporabljati kondome in učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Tumorji, povezani z nevrofibromatozo tipa 1 (NF1)

Na podlagi nekliničnih podatkov iz modelov NF1 brez sprememb BRAF lahko tovorafenib spodbuja rast tumorjev pri bolnikih s tumorji, povezanimi z NF1 (glejte poglavje 5.3). Dokaze o spremembi BRAF pred začetkom zdravljenja s tovorafenibom je treba potrditi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na tovorafenib

Tovorafenib je substrat presnovnega encima CYP2C8.

Močni ali zmerni zaviralci CYP2C8

Na podlagi mehanističnega razumevanja izločanja tovorafeniba se za močne ali zmerne zaviralce CYP2C8 predvideva, da povečajo izpostavljenost tovorafenibu, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi tovorafeniba z močnim ali zmernim zaviralcem CYP2C8 (npr. gemfibrozilom).

Močni ali zmerni induktorji CYP2C8

Na podlagi mehanističnega razumevanja izločanja tovorafeniba se za močne ali zmerne induktorje CYP2C8 predvideva, da zmanjšajo izpostavljenost tovorafenibu, kar lahko zmanjša učinkovitost tovorafeniba (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi tovorafeniba z močnim ali zmernim induktorjem CYP2C8 (npr. karbamazepinom).

Učinki tovorafeniba na druga zdravila

Substrati CYP3A

Tovorafenib je induktor CYP3A. Pričakovano je, da sočasna uporaba tovorafeniba zmanjša izpostavljenost določenim substratom CYP3A, kar lahko zmanjša učinkovitost teh substratov (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi tovorafeniba z določenimi substrati CYP3A (npr. takrolimusom), pri katerih lahko minimalne spremembe koncentracije povzročijo resne neuspehe zdravljenja. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede zmanjšanja učinkovitosti, razen če ni v povzetku glavnih značilnosti zdravila za substrate CYP3A priporočeno drugače.

Sočasna uporaba tovorafeniba s hormonskimi kontraceptivi (substrati CYP3A) lahko povzroči neučinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi hormonskih kontraceptivov s tovorafenibom. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba med sočasno uporabo in še 28 dni po prekinitvi zdravljenja s tovorafenibom uporabljati dodatno učinkovito nehormonsko kontracepcijsko metodo.

Substrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9

Podatki *in vitro* kažejo, da ima tovorafenib potencial za indukcijo CYP1A2 in CYP2B6 ter za zaviranje CYP2C8 in CYP2C9. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Pri sočasni uporabi tovorafeniba z zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi, je priporočljivo ustrezno spremljanje.

Substrati prenašalcev

Podatki *in vitro* kažejo, da ima tovorafenib potencial za zaviranje BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in MATE1, klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Pri sočasni uporabi tovorafeniba z zdravili, ki so substrati teh prenašalcev, je priporočljivo ustrezno spremljanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja s tovorafenibom opraviti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 28 dni po prekinitvi jemanja tovorafeniba. Tovorafenib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato je treba uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo, kot je pregradna metoda (glejte poglavje 4.5). Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tovorafenibom in 2 tedna po zadnjem odmerku uporabljati kondome in učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tovorafeniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Tovorafeniba se ne sme dajati nosečnicam, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Nosečnice je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. Če bolnica med jemanjem tovorafeniba zanosi, jo je treba obvestiti o morebitnem tveganju za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se tovorafenib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem s tovorafenibom in 2 tedna po zadnjem odmerku prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu tovorafeniba na plodnost pri ljudeh ni. Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko tovorafenib vpliva na plodnost pri samcih in samicah z reproduktivnim potencialom in učinek je morda nepovraten (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tovorafenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri presoji bolnikove sposobnosti opravljanja nalog, ki zahtevajo presojo, motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in profil neželenih učinkov tovorafeniba. Bolnike je treba opozoriti, da tovorafenib lahko povzroči utrujenost, ki lahko vpliva na te dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil tovorafeniba temelji na združenih podatkih 137 bolnikov, starih 6 mesecev in več, s ponovljenim ali neodzivnim pediatričnim LGG s spremembo BRAF v eni klinični študiji (FIREFLY-1, skupini 1 in 2). Mediana trajanja zdravljenja je bila 22,5 meseca (razpon od 0,7 do 32,1 meseca). Varnostne značilnosti populacije so bile zbrane pri bolnikih s srednjo starostjo 9 let (razpon od 1 do 24 let), pri čemer so bili 3 (2 %) bolniki stari od 6 mesecev do < 2 let, 93 (68 %) bolnikov je bilo starih od 2 let do < 12 let in 41 (30 %) bolnikov je bilo starih >12 let.

Najpogostejši neželeni učinki zdravila po posameznih prednostnih izrazih MedDRA so bili spremembe barve las (77,4 %), zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi (62,0 %), utrujenost (60,6 %), anemija (60,6 %), bruhanje (56,2 %), hipofosfatemija (52,6 %), glavobol (52,6 %), makulopapulozni izpuščaj (50,4 %), pireksija (46,7 %), upočasnitev rasti (43,1 %), suha koža (40,9 %), zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (38,0 %), zvišanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi (38,0 %), navzea (37,2 %), zaprtje (36,5 %), okužba zgornjih dihal (35,8 %), akneiformni dermatitis (34,3 %), epistaksa (32,1 %), zmanjšan apetit (29,9 %) in paronihija (29,9 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila so bili zastoj rasti (6,6 %), bruhanje (6,6 %) in tumorska krvavitev (5,1 %).

Najpogosteje poročani neželeni učinek, ki je povzročil zmanjšanje odmerka tovorafeniba pri >5 % bolnikov, je bil makulopapulozni izpuščaj (5,1 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitvev odmerjanja tovorafeniba pri >5 % bolnikov, so bili pireksija (13,9 %), makulopapulozni izpuščaj (10,2 %), bruhanje (10,2 %), utrujenost (5,8 %), navzea (5,1 %), glavobol (5,1 %) in zvišanje ravni alanin aminotransferaze (5,1 %).

Neželena učinka, ki sta pri več kot enem bolniku vodila v trajno prekinitvev zdravljenja s tovorafenibom, sta bila zastoj rasti (2,9 %) in tumorska krvavitev (2,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom v monoterapiji v študiji FIREFLY-1 (n=137), so navedeni v preglednici 4. Neželeni učinki, navedeni spodaj, so razvrščeni po organskih sistemih glede na sistem MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih z LGG v študiji FIREFLY-1 (n=137)

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	Okužba zgornjih dihal, paronihija, virusna okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	Anemija ^a
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	Zmanjšan apetit, hipokaliemija, hipoalbuminemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Glavobol
Očesne bolezni	
Pogosti	Blefaritis, suho oko
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	Krvavitev ^b , intratumorska krvavitev ^c , zardevanje
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Bruhanje, navzea, zaprtje, bolečine v trebuhu ^d , stomatitis ^e , diareja ^f
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	Izpuščaj ^g , spremembe barve las, suha koža ^h , akneiformni dermatitis ⁱ , pruritus, razbarvanje kože ^l , alopecija, fotosenzitivna reakcija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	Zaviranje rasti ^k , bolečina v okončinah, mialgija, artralgija
Splošne težave	
Zelo pogosti	Utrujenost, pireksija, edem ^l
Preiskave	
Zelo pogosti	Znižanje vrednosti fosforja v krvi ^m , zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze, zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze, znižanje števila limfocitov, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, zmanjšanje števila belih krvnih celic.
Pogosti	Eozinofilija

- ^a Vključuje izraz znižan hemoglobin
- ^b Vključuje izraze epistaksa, kontuzija, krvavitev iz dlesni, hematoma, petehije, krvavitev v prebavilih, hematemeza, hematohezija, krvavitev v spodnjem delu prebavil, purpura, subduralna krvavitev, krvavitev iz nožnice
- ^c Vključuje izraza tumorska krvavitev, intrakranialna tumorska krvavitev
- ^d Vključuje izraz bolečina v zgornjem delu trebuha
- ^e Vključuje izraze aftozna razjeda, razjeda v ustih, heilitis, angularni heilitis, razjeda na ustnicah
- ^f Vključuje izraz enterokolitis
- ^g Vključuje izraze makulopapulozni izpuščaj, ekcem, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, dermatitis, izpuščaj zaradi zdravila, luščenje kože, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj, makularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, multififormni eritem, vezikularni izpuščaj
- ^h Vključuje izraze razpokane ustnice, suhe ustnice, kseroderma
- ⁱ Vključuje izraz akne
- ^j Vključuje izraze depigmentacija kože, hiperpigmentacija kože, hipopigmentacija kože, melanocitni nevus.
- ^k Vključuje izraz zastoj rasti
- ^l Vključuje izraze edem obraza, otekanje obraza, periorbitalni edem, otekanje oči, periferni edem, periferno otekanje, edem ustnic, edem vulve
- ^m Vključuje izraz hipofosfatemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Intratumska krvavitev (ITK)

V študiji FIREFLY-1 so pri 13,9 % bolnikov opazili intratumorsko krvavitev (vključno z izrazoma tumorska krvavitev in intrakranialna tumorska krvavitev), pri 3,6 % bolnikov so poročali o dogodkih stopnje ≥ 3 , pri 0,7 % bolnikov so poročali o dogodku stopnje 5. Tovorafenib je bil trajno ukinjen zaradi dogodkov ITK pri 2,9 % bolnikov. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 239,2 dni (mediana: 206 dni; razpon: 23-671 dni) in povprečno trajanje prvega pojava ITK je bilo 30,8 dni (mediana: 19,5 dni; razpon: 1 dan do 88 dni).

Drugi dogodki krvavitve

V študiji FIREFLY-1 so druge dogodke krvavitve opazili pri 40,1 % pediatričnih bolnikov, dogodki stopnje ≥ 3 pa so se pojavili pri 2,2 %. O najpogostejšem hemoragičnem dogodku (epistaksi) so poročali pri 32,1 % bolnikov, večina pa je imela epistakso stopnje 1. En bolnik je imel epistakso stopnje 3. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 124,5 dni (mediana: 77 dni; razpon: 4 dni–617 dni) in povprečno trajanje prvega pojava krvavitve je bilo 78,1 dni (mediana: 9 dni; razpon: 1 dan – 428 dni).

Zaviranje rasti

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom do 24 mesecev, je prišlo do zmanjšanja Z-vrednosti za višino glede na izhodišče v primerjavi z normativnimi podatki po starosti in spolu, čeprav se lahko pričakuje, da bodo otroci s pediatrično LGG imeli drugačno hitrost rasti v primerjavi z otroki brez raka. V študiji FIREFLY-1 so o zaviranju rasti poročali pri 44,5 % bolnikov, starih 18 let ali manj. Zaviranje rasti je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 5,1 % bolnikov in zmanjšanja odmerka pri 2,2 % bolnikov. Med bolniki z zaviranjem rasti, pri katerih so opravili radiografijo rok za oceno starosti kosti, ni bilo dokazov o prezgodnjem zaprtju epifiznih rastnih plošč ali napredovanju starosti kosti. Zaviranje rasti je privedlo do trajne prekinitve uporabe zdravila pri 2,9 % bolnikov. Pri bolnikih, ki so jih spremljali po prekinitvi zdravljenja s tovorafenibom, se je pokazalo izboljšanje hitrosti rasti in povečanje Z-vrednosti.

Dogodki, povezani z jetri

V študiji FIREFLY-1 so o zvišanju vrednosti ALT poročali pri 24,8 % bolnikov, ki so jemali tovorafenib. Zvišanje vrednosti AST se je pojavilo pri 38 % bolnikov, ki so jemali tovorafenib. Zvišanje vrednosti ALT stopnje ≥ 3 so opazili pri 5,8 % bolnikov, medtem ko so zvišanje vrednosti AST stopnje ≥ 3 opazili pri 2,9 % bolnikov. Poleg tega so o zvišanju vrednosti bilirubina poročali pri 14,6 % bolnikov. Povprečni čas do pojava zvišanja vrednosti ALT je bil 215,3 dni (razpon: 1-672 dni), do zvišanja vrednosti AST 123,4 dni (razpon: 12-813 dni), do zvišanja vrednosti bilirubina pa 79,6 dni (razpon: 13-645 dni). Zvišanje vrednosti ALT je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 5,14 % bolnikov in do zmanjšanja odmerka pri 1,5 % bolnikov, zvišanje vrednosti AST pa je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 2,9 % bolnikov in do zmanjšanja odmerka pri 0,7 % bolnikov. Zvišanje vrednosti bilirubina je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 0,7 % bolnikov, pri nobenem bolniku pa ni bilo potrebno zmanjšanje odmerka.

Zvišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi

V študiji FIREFLY-1 so za 62 % bolnikov poročali o dogodkih zvišanja vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK – *creatine phosphokinase*) v krvi. 12,4 % bolnikov je poročalo o dogodkih stopnje ≥ 3 . Noben dogodek ni bil resen. Med tistimi, ki so poročali o zvišanju vrednosti kreatin fosfokinaze, je večina (61,2 %) poročala o zvišanju v prvih 4 tednih po uvedbi tovorafeniba. Nekateri bolniki so imeli več epizod. Zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze je pri 3,6 % bolnikov vodilo v prekinitve odmerjanja. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 98,5 dni (mediana: 29 dni; razpon: 4 dni do 701 dni). Povprečno trajanje prvega pojava dogodka je bilo 238,4 dni (mediana: 122 dni; razpon: 8 dni-926 dni).

Anemija

V študiji FIREFLY1 so o anemiji poročali pri 61,3 % bolnikov. Pri 13,1 % bolnikov so poročali o dogodkih anemije stopnje ≥ 3 . Večina teh bolnikov (54,8 %) je poročala o dogodku anemije v 60 dneh po uvedbi tovorafeniba. En bolnik je doživel resen dogodek. Noben bolnik ni trajno prekinil zdravljenja zaradi anemije; 2,2 % bolnikov je poročala o anemiji, ki je vodila do začasne prekinitve ali spremembe odmerka. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 107,4 dni (mediana: 57 dni; razpon: 8 dni-737 dni). Povprečno trajanje prvega pojava anemije je bilo 207,1 dni (mediana 89,5 dni; razpon: 1 dan–826 dni).

Toksičnost za kožo, vključno s fotosenzitivnostjo

V študiji FIREFLY-1 se je izpuščaj pojavil pri 83,2 % bolnikov. Večina dogodkov je bila blagih, o dogodkih stopnje ≥ 3 pa so poročali pri 12,4 % bolnikov. Izpuščaj je vodil v prekinitve odmerjanja pri 16,1 % bolnikov in zmanjšanje odmerka pri 8,8 % bolnikov; 1 (0,7 %) bolnik je trajno prekinil zdravljenje zaradi srbečega izpuščaja. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 87,6 dni (mediana: 14,5 dni; razpon: 1 dan-617 dni), povprečno trajanje prvega pojava izpuščaja je bilo 103 dni (mediana: 43 dni; razpon: 1 dan-777 dni). Fotosenzitivnost se je pojavila pri 14,6 % bolnikov, vključno z enim dogodkom stopnje 3 pri enem bolniku (0,7 %) in je vodila v prekinitve odmerjanja pri enem bolniku (0,7 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju tovorafeniba ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje s tovorafenibom prekiniti in bolnika zdraviti podporno ter ga po potrebi ustrezno spremljati. Ker se tovorafenib v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, je hemodializa verjetno neučinkovita pri zdravljenju prevelikega odmerjanja tovorafeniba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci B-Raf serin-treonin kinaze (BRAF), oznaka ATC: L01EC04

Mehanizem delovanja

Tovorafenib je selektivni majhni molekularski zaviralec RAF kinaze tipa II, ki prodira v centralni živčni sistem (CŽS). Zavira mutirano BRAF V600E, divji tip BRAF in divji tip CRAF, vključno z monomeri in dimeri RAF ter fuzijo BRAF in tako zavira aktivacijo z mitogenom aktivirane protein kinazne (MAPK) poti (glejte poglavje 5.3).

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Pri priporočenem odmerku tovorafeniba 380 mg/m² peroralno enkrat na teden (ne sme preseči 600 mg) niso opazili povprečnega podaljšanja intervala QT za >20 milisekund.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tovorafeniba je bila ocenjena pri bolnikih, starih 6 mesecev in več, v multicentrični, odprti klinični študiji z eno samo skupino (FIREFLY-1 [skupina 1]). Bolniki (n=76), stari od 6 mesecev do 25 let, so bili primerni za študijo, če so imeli ponovljen ali neodziven pediatrični gliom nizke stopnje (LGG) z aktivacijsko spremembo BRAF na podlagi laboratorijskih preiskav, opravljenih v lokalni ustanovi. Bolniki so morali imeti tudi vsaj eno merljivo lezijo, kot je opredeljeno z merili RANO 2010. Vsi bolniki so prejeli vsaj eno linijo predhodnega systemskega zdravljenja in so imeli dokumentirane radiografske dokaze o napredovanju. Izključeni so bili bolniki s tumorji z dodatnimi aktivacijskimi molekularnimi spremembami (npr. mutacijami IDH1/2, mutacijami FGFR) ali bolniki z znano diagnozo nevrofibromatoze tipa 1 (NF1) ali s sumom nanjo.

Bolniki so enkrat na teden peroralno prejeli tovorafenib v odmerku približno 420 mg/m² (razpon: 290 do 476 mg/m², 0,76-1,25-kratni priporočeni odmerek) glede na telesno površino z največjim odmerkom 600 mg do napredovanja bolezni, izgube klinične koristi ali nesprejemljive toksičnosti.

Ocene tumorja so bile opravljene vsakih 12 tednov.

Glavna merila učinkovitosti so bila skupna stopnja odziva (ORR, overall response rate) bolnikov, ocenjena z neodvisnim pregledom na podlagi meril RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma), primarno merilo, ter RAPNO-LGG (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology). Dodatna merila izida učinkovitosti so bila trajanje odziva, čas do odziva, ORR in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) po neodvisnem pregledu na podlagi meril RANO-LGG (2011).

Mediana starosti je bila 8,5 let (razpon: od 2 do 21 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 6 let, 42 med 6 in 12 let, 15 med 12 in 16 let in 6 bolnikov, starejših od 16 let in manj kot 25 let; 53 % je bilo moških; 61 % je bilo belcev, 93 % pa jih je imelo status zmogljivosti Karnofsky/Lansky od 80 do 100. Bolniki so prejeli mediano 3 predhodne sheme systemskega zdravljenja (razpon: od 1 do 9), pri čemer jih je 22 % prejelo eno, 26 % dve, 21 % tri, ter 30 % več kot tri predhodne systemske sheme.

Najpogostejši predhodni systemski terapiji sta bili kemoterapevtski shemi (karboplatin in vinkristin). 46 bolnikov (60 %) je predhodno prejelo zdravljenje z zaviralcem poti MAP-kinaze. Najpogostejše lokacije tumorjev so bile optična pot (51 %), globoko ležeče sredinske strukture možganov (12 %), možgansko deblo (8%), mali možgani (7 %) in možganska polobla (5 %). 63 bolnikov (83 %) je imelo fuzijo ali preureditev BRAF, 13 bolnikov (17 %) pa je imelo mutacijo V600.

Mediana trajanja zdravljenja je bila 23,7 meseca (razpon: od 0,7 do 32,1 meseca).

V skladu s protokolom bi lahko bolniki po zaključku 26 ciklov zdravljenja/24 mesecev zdravljenja in po presoji raziskovalca prešli tudi v neobvezni premor prejemanja zdravila: 43 % (33/76) bolnikov je bilo na premoru prejemanja zdravila, 14 % (11/76) bolnikov pa je ostalo na zdravljenju. Izmed

bolnikov, ki so prešli na odmor od prejetja zdravila, so 3 bolnike (9,1 %) ponovno zdravili s tovorafenibom po kliničnih ali radiografskih dokazih napredovanja bolezni.

Na podlagi meril RANO-HGG, ocenjenih v neodvisnem pregledu, je bil od 69 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti, ORR 71,0 % (58,8, 81,3; 95% IZ), pri čemer je bilo 23,2 % bolnikov v popolnem odzivu, 47,8 % v delnem odzivu in 21,7 % v stabilni bolezni. Mediana trajanja odziva je bila 19,7 mesecev (13,7, NE [ni mogoče oceniti]; 95% IZ).

Rezultati učinkovitosti na podlagi RAPNO-LGG so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti na podlagi neodvisnega pregleda v FIREFLY-1 (skupina 1)

Parameter učinkovitosti	RAPNO-LGG N=76*
Skupna stopnja odziva	
ORR (CR+PR+MR) 95-% IZ ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Najboljši skupni odziv	
Popolni odziv (CR), n (%)	0 (0)
Delni odziv (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Manjši odziv (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilna bolezen (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progresivna bolezen (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Trajanje odziva (DoR)	
Mediana (95-% IZ) ^b , meseci	18,0 (12,0, 22,8)
Stopnja DoR po \geq 12 mesecih (95-% IZ) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
Stopnja DoR po \geq 24 mesecih (95-% IZ) ^b	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Okrajšave: RAPNO-LGG = Ocena odziva po lestvici Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma; IZ = interval zaupanja.

*Vsaj ena merljiva lezija po ustreznih izhodiščnih slikovnih merilih na podlagi meril RAPNO-LGG.

^aNa podlagi natančnega intervala zaupanja po Clopper-Pearson.

^bNa podlagi ocene Kaplan-Meier.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študije FIREFLY-2 do julija 2030 z zdravilom Ojemda za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju pediatričnega glioma nizke stopnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri tovorafeniba so predstavljeni kot povprečje (KV%), razen če ni drugače navedeno. Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike je največja koncentracija tovorafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) 6,9 $\mu\text{g/ml}$ (23 %), površina pod krivuljo

koncentracija-čas (AUC) pa 508 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (31 %). Čas za doseg stanja dinamičnega ravnovesja tovorafeniba je 12 dni (33 %). Izpostavljenost tovorafenibu se povečuje sorazmerno z odmerkom. Do klinično pomembnega kopičenja tovorafeniba ne pride.

Absorpcija

Na podlagi klinične študije pri zdravih prostovoljcih je mediana (minimalna, maksimalna) časa za doseganje najvišje koncentracije tovorafeniba v plazmi (T_{max}) 3 ure (1,5, 4 ure) po enkratnem odmerku s tabletami ali peroralno suspenzijo.

Učinek hrane

Na podlagi klinične študije pri zdravih prostovoljcih niso opazili klinično pomembnih razlik v C_{max} in AUC tovorafeniba po zaužitju tablet z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (približno 859 skupnih kalorij, 54 % maščob) v primerjavi s pogoji na tešče, vendar je bil T_{max} podaljšan na 6,5 ure.

Porazdelitev

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike je navidezni volumen porazdelitve tovorafeniba 60 L/m^2 (23 %). Tovorafenib se *in vitro* v 97,5 % veže na beljakovine v človeški plazmi. Tovorafenib se v veliki meri beljakovinsko veže na albumin (≈ 95 %) in zmerno na alfa-1 kisli glikoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformacija

Tovorafenib se *in vitro* primarno presnavlja z aldehyd oksidazo in CYP2C8. CYP3A, CYP2C9 in CYP2C19 presnavljajo tovorafenib v manjši meri.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Študije in vitro

Encimi CYP450: Tovorafenib zavira CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A, vendar v klinično pomembnih koncentracijah potencialno ne zavira CYP1A2, CYP2B6 in CYP2D6. Tovorafenib v klinično pomembnih koncentracijah potencialno inducira CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 in CYP2C19.

Transportni sistemi: Tovorafenib ni substrat proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1 in OATP1B3. Tovorafenib ni bil ocenjen kot substrat OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K in OCT2. Tovorafenib v klinično pomembnih koncentracijah potencialno zavira BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in MATE1.

Izločanje

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike je razpolovna doba tovorafeniba približno 56 ur (33 %), navidezni očistek pa 0,7 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (31 %). Na podlagi klinične študije pri zdravih prostovoljcih so po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega tovorafeniba 66,1 % celotnega radioaktivno označenega odmerka našli v blatu (8,6 % nespremenjenega), 28,7 % odmerka pa v urinu (0,2 % nespremenjenega).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tovorafeniba glede na starost (razpon: od 1 do 94 let). Vrednosti C_{max} in AUC sta bili pri pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, v razponu vrednosti, opaženih pri odraslih, ki so prejeli enak odmerek na telesno površino.

Bolniki z okvaro ledvic

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m², izračunan s Schwartzovo enačbo ali enačbo MDRD) niso opazili klinično pomembnih razlik tovorafeniba. Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Bolniki z okvaro jeter

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike, izvedenega na farmakokinetičnih podatkih, pridobljenih iz kliničnih študij, niso opazili klinično pomembnih razlik pri bolnikih z blago nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin \leq zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] in aspartat aminotransferaza (AST) > ZMN ali bilirubin > 1 do 1,5x ZMN in katera koli vrednost AST). Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih z zmerno nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin >1,5x do 3x ZMN in katera koli vrednost AST) ali hudo nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin >3x ZMN in katera koli vrednost AST) (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tovorafeniba glede na raso (belci, črnici, Azijci) niso opazili.

Spol

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tovorafeniba na podlagi spola niso opazili.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Izpostavljenost tovorafenibu je povezana z zmanjšanjem Z-vrednosti za višino glede na starost pri pediatričnih bolnikih. Med zdravljenjem s tovorafenibom obstaja tveganje manjše višine glede na starost. Večja izpostavljenost tovorafenibu je bila povezana s povečanim tveganjem za neželene učinke, kot so kožni izpuščaj in zvišani jetrni encimi (AST in ALT) (glejte poglavje 4.8). Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom za skupno stopnjo odziva na podlagi RAPNO-LGG ni bilo klinično pomembno v razponu odmerkov od 290 do 476 mg/m² (0,76- 1,25-kratnik priporočenega odmerka).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

In vitro je tovorafenib v klinično pomembnih koncentracijah povečal fosforilacijo z zunajceličnim signalom regulirane kinaze (*extracellular signal-regulated kinase* – ERK) v celicah z izgubo funkcije neurofibromatoze tipa 1 (*neurofibromatosis Type 1 loss of function* – NF1-LOF), kar kaže na aktivacijo in ne na zaviranje MAP-kinazne poti. V gensko spremenjenem mišjem modelu pleksiformnega neurofibroma NF1 brez spremembe BRAF, tovorafenib ni imel protitumorske aktivnosti (glejte poglavje 4.4) in čeprav ni bilo statistično značilno, so pri 2/12 miših (približno 17 %) opazili povečanje volumna tumorja.

V celicah HEK293, transficiranih s hERG, je bil hERG kanalček inhibiran, kar kaže na potencial za podaljšanje intervala QT. Polovična maksimalna inhibitorna koncentracija je bila 8,9 μ M, kar je 32-krat več od klinične nevezane plazemske koncentracije pri odraslih.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Tovorafenib ni bil kancerogen v 26-tedenski (ali 6-mesečni) študiji na transgenih miših pri izpostavljenostih, ki so bile približno 0,6-kratnik izpostavljenosti pri človeku (AUC) pri priporočenem odmerku za človeka. Na podlagi študij *in vitro* in *in vivo* tovorafenib pri klinično pomembnih izpostavljenostih ne velja za genotoksičnega.

V preliminarni študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so pri vseh samicah, pri izpostavljenostih nižjih od priporočenega odmerka pri človeku, opazili popolno izgubo legla zaradi zgodnje resorpcije. Zaradi tega plod ni bil na voljo za nadaljnjo preiskavo in nadaljnje razvojne študije (ključne študije embriofetalnega razvoja ter prenatalne in postnatalne razvojne študije) niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganjih samicah je tovorafenib zmanjšal število brejosti, rumenih telesc in živih zarodkov ter povečal izgube po implantaciji pri odmerkih, ki so bili nižji od približno 0,8-kratnika izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku na podlagi AUC.

V toksikoloških študijah s ponavljajočimi se odmerki pri podganah, ki so trajale do 3 mesece, so ugotovitve, povezane s tovorafenibom, pri samicah podgan vključevale reverzibilno povečano debelino vaginalne sluznice, povečano velikost in/ali število hemoragičnih telesc in krvavitev ter nereverzibilne cistične folikle, zmanjšano število rumenih telesc in hiperplazijo intersticijskih celic v jajčnikih pri odmerkih, ki so bili približno 0,4-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku na podlagi AUC. Pri podganjih samcih je tovorafenib zmanjšal maso epididimisa in testisov, kar je koreliralo z reverzibilno tubularno degeneracijo/atrofijo testisov in zmanjšano epididimalno spermo pri odmerkih, ki so bili približno 0,3-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku na podlagi AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina tablete

silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
kopovidon
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalna

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ojemda je na voljo v pretisnih omotih iz PCTFE, laminiranih med polivinilkloridom (PVC) in aluminijasto folijo, ki vsebujejo 4, 5 ali 6 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje 16, 20 ali 24 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ojemda 25 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenička zdravila Ojemda vsebuje 300 mg tovorafeniba. Po rekonstituciji ena steklenička peroralne suspenzije vsebuje 12 ml tovorafeniba s koncentracijo 25 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel do umazano bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ojemda je indicirano kot monoterapija za zdravljenje bolnikov, starih 6 mesecev in več, s pediatričnim gliomom nizke stopnje (LGG – low-grade glioma), ki vsebuje fuzijo ali preureditev gena BRAF ali mutacijo BRAF V600, pri katerih je napredoval po eni ali več predhodnih sistemskih zdravljenjih (za izbor bolnikov na podlagi biomarkerjev glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tovorafenibom mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, izkušen pri uporabi zdravil proti raku.

Izbor bolnikov

Preden bolniki prejmejo tovorafenib, je treba z medicinskim pripomočkom za diagnostiko *in vitro* (IVD) z oznako CE za ustrezen namen potrditi fuzijo ali preureditev gena BRAF ali mutacijo BRAF V600. Če pripomoček IVD z oznako CE ni na voljo, je treba potrditev fuzije ali preureditve gena BRAF ali mutacije BRAF V600 oceniti z alternativnim validiranim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek tovorafeniba glede na površino telesa (BSA) je 380 mg/m² enkrat tedensko. Največji priporočeni odmerek je 600 mg enkrat tedensko (glejte preglednico 1). Zdravilo Ojemda se lahko daje v obliki peroralne suspenzije (glejte preglednico 1) ali v obliki tablete s takojšnjim sproščanjem (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib 100 mg filmsko obložene tablete).

Priporočeni odmerek za bolnike s telesno površino, manjšo od 0,3 m², še ni bil določen.

Preglednica 1: Priporočeni odmerek glede na površino telesa:

Površina telesa	Volumen odmerka*	Priporočeni odmerek (enkrat tedensko)
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

*Največji odmerek na stekleničko je 300 mg (12 ml).

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s tovorafenibom naj se nadaljuje enkrat tedensko, dokler ne pride do napredovanja bolezni, izgube klinične koristi ali nesprejemljive toksičnosti.

Izpuščeni ali odloženi odmerki

Če bolnik zamudi odmerek za 3 dni ali manj, naj ga vzame čim prej, naslednji odmerek pa naj vzame na svoj redni dan.

Če bolnik zamudi odmerek za več kot 3 dni, naj izpusti ta odmerek, naslednji odmerek pa naj vzame na svoj redni dan.

Med odmerki naj preteče najmanj 4 dni.

Bruhanje

Če se bruhanje pojavi takoj po zaužitju odmerka, je treba odmerek ponoviti.

Prilagoditve odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva zmanjšanje odmerka, začasno ali trajno prekinitev zdravljenja.

Priporočeno zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov za tovorafenib peroralna suspenzija je navedeno v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočeno zmanjšanje odmerka zaradi neželenih učinkov

Površina telesa	Prvo zmanjšanje odmerka		Drugo zmanjšanje odmerka	
	Volumen	Odmerek	Volumen	Odmerek
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

Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov tovorafeniba so navedene v preglednici 3.

Preglednica 3: Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Resnost neželenih učinkov^a	Prilagoditev odmerka^b
<i>Krvavitev in intratumorska krvavitev</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nevzdržna stopnja 2 • Stopnja 3 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none"> • Prvi pojav katere koli stopnje 4 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none"> • Ponavljajoča se stopnja 4 	Trajna prekinitiv.
<i>Toksičnost za kožo, vključno s fotosenzitivnostjo</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nevzdržna stopnja 2 • Stopnja 3 ali 4 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<i>Dogodki, povezani z jetri</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • AST ali ALT stopnje 3 • Bilirubin stopnje 3 	Ustavite dajanje. Če se stanje izboljša na stopnjo ≤ 2 ali izhodiščno raven, nadaljujte z naslednjim: <ul style="list-style-type: none"> - Če nenormalnosti v rezultatih laboratorijskih preiskav izzvenijo v 8 dneh, nadaljujte z enakim odmerkom. - Če nenormalnosti v rezultatih laboratorijskih preiskav ne izzvenijo v 8 dneh, nadaljujte z manjšim odmerkom.
<ul style="list-style-type: none"> • Prvi pojav katere koli stopnje 4 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none"> • Ponavljajoča se stopnja 4 	Trajna prekinitiv.
<i>Drugi neželeni učinki</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nevzdržna stopnja 2 • Stopnja 3 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o trajni prekinitvi.
<ul style="list-style-type: none"> • Stopnja 4 	Ustavite dajanje. <ul style="list-style-type: none"> - Če se stanje izboljša na stopnjo 0-1, nadaljujte z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, razmislite o prekinitvi.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) različica 5.0.

^b Za priporočeno zmanjšanje odmerka glejte preglednico 2.

Posebne populacije

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin \leq zgornja meja normalne vrednosti [ZMN] in aspartat aminotransferaza [AST] $>$ ZMN ali bilirubin $>$ 1x do 1,5x ZMN in katera koli vrednost AST) odmerka ni treba prilagoditi. Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih z zmerno nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin $>$ 1,5x do 3x ZMN in katera koli vrednost AST) ali hudo nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin $>$ 3x ZMN in katera koli vrednost AST) (glejte poglavje 5.2). Bolnike z zmerno ali hudo nenormalnimi testi jetrne funkcije je treba med zdravljenjem s tovorafenibom skrbno spremljati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m², izračunan po Schwartzovi enačbi ali enačbi MDRD) odmerka ni treba prilagoditi. Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Klinične izkušnje s tovorafenibom pri pediatričnih bolnikih so omejene, zlasti v specifičnem starostnem razponu od 6 mesecev do 2 let. Varnost in učinkovitost tovorafeniba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ojemda je za peroralno uporabo.

Če bolnik ne more pogoltniti in ima vstavljeno nazogastrično cevko, se lahko prašek za peroralno suspenzijo daje skozi cevko (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Ojemda se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2) in ga je treba jemati po rednem urniku enkrat na teden.

Zdravilo Ojemda je treba pediatričnim bolnikom dajati pod nadzorom odrasle osebe. Zdravilo Ojemda prašek za peroralno suspenzijo je treba pred dajanjem rekonstituirati (glejte poglavje 6.6). Pred prvo uporabo peroralne suspenzije je treba skrbnike (in po potrebi bolnike) poučiti o pravilni pripravi, odmerjanju in dajanju peroralne suspenzije zdravila Ojemda.

Podrobna navodila za pripravo in dajanje praška za peroralno suspenzijo so navedena v poglavju 6.6 in na koncu navodila za uporabo.

Prašek za peroralno suspenzijo in filmsko obložene tablete se lahko uporabljajo medsebojno zamenljivo (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tovorafenib 100 mg filmsko obložene tablete). Bolnikom, ki ne morejo požirati ali imajo telesno površino manjšo od 0,9 m², je treba zagotoviti peroralno suspenzijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intratumorska krvavitev

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o intratumorskih krvavitvah (vključno z izrazoma tumorska krvavitev in intrakranialna tumorska krvavitev) (glejte poglavje 4.8). Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati glede tveganja za intratumorsko krvavitev med zdravljenjem s tovorafenibom. Tveganje za tumorsko krvavitev se lahko poveča pri sočasni uporabi antikoagulantov

in protitrombotičnega zdravljenja. Rutinsko je treba spremljati znake in simptome krvavitve ter jih ocenjevati, kot je klinično indicirano. Pojav krvavitve je treba obvladovati s prekinitvijo odmerjanja ali prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Drugi dogodki krvavitve

Pri bolnikih, ki so jemali tovorafenib, so zelo pogosto poročali o krvavitvah. Če pride do krvavitve, je treba bolnike zdraviti, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.8). Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati glede tveganja za krvavitve med zdravljenjem s tovorafenibom. Tveganje za krvavitve se lahko poveča pri sočasni uporabi antikoagulantov in protitrombotičnega zdravljenja. Rutinsko je treba spremljati znake in simptome krvavitve ter jih ocenjevati, kot je klinično indicirano. Pojav krvavitve je treba obvladovati s prekinitvijo odmerjanja, zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Vpliv na rast

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o zmanjšanju hitrosti rasti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom in skrbnikom je treba svetovati glede tveganja za vpliv na rast med zdravljenjem s tovorafenibom. Spremljanje rasti in razvoja je treba opraviti pred uvedbo, rutinsko med zdravljenjem s tovorafenibom in po prekinitvi zdravljenja.

Dogodki, povezani z jetri

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o dogodkih, povezanih z jetri, natančneje zvišanih vrednostih alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) in bilirubina (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje testov jetrne funkcije, vključno z ravnmi AST, ALT, bilirubina je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja, po 1 mesecu od uvedbe zdravljenja in rutinsko med zdravljenjem s tovorafenibom. Glede na resnost je treba zdravljenje s tovorafenibom bodisi prekiniti in po izboljšanju nadaljevati z enakim ali zmanjšanim odmerkom bodisi trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Toksičnost za kožo, vključno s fotosenzitivnostjo

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom, so zelo pogosto poročali o izpuščaju, vključno z dogodki preobčutljivosti na svetlobo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede novih kožnih reakcij ali njihovega poslabšanja. Če je klinično indicirano, je treba razmisliti o posvetovanju z dermatologom in uvedbi podporne oskrbe. Bolnike in skrbnike je treba med zdravljenjem s tovorafenibom opozoriti na tveganje za pojav izpuščaja in preobčutljivosti na svetlobo. Med zdravljenjem s tovorafenibom se priporoča uporaba previdnostnih ukrepov za zaščito pred izpostavljenostjo ultravijolični svetlobi, kot so uporaba zaščite pred soncem (SPF \geq 50), sončna očala in/ali zaščitna oblačila. Zdravljenje je treba začasno prekiniti, nadaljevati z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekiniti glede na resnost neželenega učinka (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.8).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Pred uvedbo zdravljenja pri ženskah v rodni dobi je treba zagotoviti ustrezne nasvete o učinkovitih metodah kontracepcije. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in 28 dni po zadnjem odmerku tovorafeniba uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo, kot je pregradna metoda (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tovorafenibom in 2 tedna po zadnjem odmerku uporabljati kondome in učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Tumorji, povezani z nevrofibromatozo tipa 1 (NF1)

Na podlagi nekliničnih podatkov iz modelov NF1 brez sprememb BRAF lahko tovorafenib spodbuja rast tumorjev pri bolnikih s tumorji, povezanimi z NF1 (glejte poglavje 5.3). Dokaze o spremembi BRAF pred začetkom zdravljenja s tovorafenibom je treba potrditi.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na stekleničko, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na tovorafenib

Tovorafenib je substrat presnovnega encima CYP2C8.

Močni ali zmerni zaviralci CYP2C8

Na podlagi mehanističnega razumevanja izločanja tovorafeniba se za močne ali zmerne zaviralce CYP2C8 predvideva, da povečajo izpostavljenost tovorafenibu, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi tovorafeniba z močnim ali zmernim zaviralcem CYP2C8 (npr. gemfibrozilom).

Močni ali zmerni induktorji CYP2C8

Na podlagi mehanističnega razumevanja izločanja tovorafeniba se za močne ali zmerne induktorje CYP2C8 predvideva, da zmanjšajo izpostavljenost tovorafenibu, kar lahko zmanjša učinkovitost tovorafeniba (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi tovorafeniba z močnim ali zmernim induktorjem CYP2C8 (npr. karbamazepinom).

Učinki tovorafeniba na druga zdravila

Substrati CYP3A

Tovorafenib je induktor CYP3A. Pričakovano je, da sočasna uporaba tovorafeniba zmanjša izpostavljenost določenim substratom CYP3A, kar lahko zmanjša učinkovitost teh substratov (glejte poglavje 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi tovorafeniba z določenimi substrati CYP3A (npr. takrolimusom), pri katerih lahko minimalne spremembe koncentracije povzročijo resne neuspehe zdravljenja. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede zmanjšanja učinkovitosti, razen če ni v povzetku glavnih značilnosti zdravila za substrate CYP3A priporočeno drugače.

Sočasna uporaba tovorafeniba s hormonskimi kontraceptivi (substrati CYP3A) lahko povzroči neučinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.2). Izogibati se je treba sočasni uporabi hormonskih kontraceptivov s tovorafenibom. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba med sočasno uporabo in še 28 dni po prekinitvi zdravljenja s tovorafenibom uporabljati dodatno učinkovito nehormonsko kontracepcijsko metodo.

Substrati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9

Podatki *in vitro* kažejo, da ima tovorafenib potencial za indukcijo CYP1A2 in CYP2B6 ter za zaviranje CYP2C8 in CYP2C9. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Pri sočasni uporabi tovorafeniba z zdravili, ki jih presnavljajo ti encimi, je priporočljivo ustrezno spremljanje.

Substrati prenašalcev

Podatki *in vitro* kažejo, da ima tovorafenib potencial za zaviranje BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in MATE1, klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Pri sočasni uporabi tovorafeniba z zdravili, ki so substrati teh prenašalcev, je priporočljivo ustrezno spremljanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah in moških

Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja s tovorafenibom opraviti test nosečnosti. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 28 dni po prekinitvi jemanja tovorafeniba. Tovorafenib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev, zato je treba uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo, kot je pregradna metoda (glejte poglavje 4.5). Moški bolniki s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tovorafenibom in 2 tedna po zadnjem odmerku uporabljati kondome in učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tovorafeniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Tovorafeniba se ne sme dajati nosečnicam, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Nosečnice je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. Če bolnica med jemanjem tovorafeniba zanosi, jo je treba obvestiti o morebitnem tveganju za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se tovorafenib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, zato je treba med zdravljenjem s tovorafenibom in 2 tedna po zadnjem odmerku prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu tovorafeniba na plodnost pri ljudeh ni. Na podlagi ugotovitev pri živalih lahko tovorafenib vpliva na plodnost pri samcih in samicah z reproduktivnim potencialom in učinek je morda nepovraten (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tovorafenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri presoji bolnikove sposobnosti opravljanja nalog, ki zahtevajo presojo, motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati bolnikovo klinično stanje in profil neželenih učinkov tovorafeniba. Bolnike je treba opozoriti, da tovorafenib lahko povzroči utrujenost, ki lahko vpliva na te dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil tovorafeniba temelji na združenih podatkih 137 bolnikov, starih 6 mesecev in več, s ponovljenim ali neodzivnim pediatričnim LGG s spremembo BRAF v eni klinični študiji (FIREFLY-1, skupini 1 in 2). Mediana trajanja zdravljenja je bila 22,5 meseca (razpon: od 0,7 do 32,1 meseca). Varnostne značilnosti populacije so bile zbrane pri bolnikih s srednjo starostjo 9 let (razpon: od 1 do 24 let), pri čemer so bili 3 (2 %) bolniki stari od 6 mesecev do < 2 let, 93 (68 %) bolnikov je bilo starih od 2 let do < 12 let in 41 (30 %) bolnikov je bilo starih > 12 let.

Najpogostejši neželeni učinki zdravila po posameznih prednostnih izrazih MedDRA so bili spremembe barve las (77,4 %), zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi (62,0 %), utrujenost (60,6 %), anemija (60,6 %), bruhanje (56,2 %), hipofosfatemija (52,6 %), glavobol (52,6 %), makulopapulozni izpuščaji (50,4 %), pireksija (46,7 %), upočasnitev rasti (43,1 %), suha koža (40,9 %), zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (38,0 %), zvišanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi (38,0 %), navzea (37,2 %), zaprtje (36,5 %), okužba zgornjih dihal (35,8 %), akneiformni dermatitis (34,3 %), epistaksa (32,1 %), zmanjšan apetit (29,9 %) in paronihija (29,9 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila so bili zastoj rasti (6,6 %), bruhanje (6,6 %) in tumorska krvavitev (5,1 %).

Najpogosteje poročani neželeni učinek, ki je povzročil zmanjšanje odmerka tovorafeniba pri > 5 % bolnikov, je bil makulopapulozni izpuščaj (5,1 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so povzročili prekinitvev odmerjanja tovorafeniba pri > 5 % bolnikov, so bili pireksija (13,9 %), makulopapulozni izpuščaj (10,2 %), bruhanje (10,2 %), utrujenost (5,8 %), navzea (5,1 %), glavobol (5,1 %) in zvišanje ravni alanin aminotransferaze (5,1 %).

Neželena učinka, ki sta pri več kot enem bolniku vodila v trajno prekinitvev zdravljenja s tovorafenibom, sta bila zastoj rasti (2,9 %) in tumorska krvavitev (2,9 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom v monoterapiji v študiji FIREFLY-1 (n=137), so navedeni v preglednici 4. Neželeni učinki, navedeni spodaj, so razvrščeni po organskih sistemih glede na sistem MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih z LGG v študiji FIREFLY-1 (n=137)

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	Okužba zgornjih dihal, paronihija, virusna okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	Anemija ^a
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	Zmanjšan apetit, hipokaliemija, hipoalbuminemija, hiponatriemija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	Glavobol
Očesne bolezni	
Pogosti	Blefaritis, suho oko
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	Krvavitev ^b , intratumorska krvavitev ^c , zardevanje
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	Bruhanje, navzea, zaprtje, bolečine v trebuhu ^d , stomatitis ^e , diareja ^f
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	Izpuščaj ^g , spremembe barve las, suha koža ^h , akneiformni dermatitis ⁱ , pruritus, razbarvanje kože ^j , alopecija, fotosenzitivna reakcija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	Zaviranje rasti ^k , bolečina v okončinah, mialgija, artralgiija
Splošne težave	
Zelo pogosti	Utrujenost, pireksija, edem ^l
Preiskave	
Zelo pogosti	Znižanje vrednosti fosforja v krvi ^m , zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi, zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze, zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze, znižanje števila limfocitov, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Pogosti	Eozinofilija
^a Vključuje izraz znižan hemoglobin	
^b Vključuje izraze epistaksa, kontuzija, krvavitev iz dlesni, hematoma, petehije, krvavitev v prebavilih, hematemeza, hematohezija, krvavitev v spodnjem delu prebavil, purpura, subduralna krvavitev, krvavitev iz nožnice	
^c Vključuje izraza tumorska krvavitev, intrakranialna tumorska krvavitev	
^d Vključuje izraz bolečina v zgornjem delu trebuha	
^e Vključuje izraze aftozna razjeda, razjeda v ustih, heilitis, angularni heilitis, razjeda na ustnicah	
^f Vključuje izraz enterokolitis	
^g Vključuje izraze makulopapulozni izpuščaj, ekcem, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, dermatitis, izpuščaj zaradi zdravila, luščenje kože, bulozni dermatitis, folikularni izpuščaj, makularni izpuščaj, pruritični izpuščaj, multiformni eritem, vezikularni izpuščaj.	
^h Vključuje izraze razpokane ustnice, suhe ustnice, kseroderma	
ⁱ Vključuje izraz akne	
^j Vključuje izraze depigmentacija kože, hiperpigmentacija kože, hipopigmentacija kože, melanocitni nevus	
^k Vključuje izraz zastoj rasti	
^l Vključuje izraze edem obraza, otekanje obraza, periorbitalni edem, otekanje oči, periferni edem, periferno otekanje, edem ustnic, edem vulve	
^m Vključuje izraz hipofosfatemija	

Opis izbranih neželenih učinkov

Intratumska krvavitev (ITK)

V študiji FIREFLY-1 so pri 13,9 % bolnikov opazili intratumorsko krvavitev (vključno z izrazoma tumorska krvavitev in intrakranialna tumorska krvavitev), pri 3,6 % bolnikov so poročali o dogodkih stopnje ≥ 3 , pri 0,7 % bolnikov so poročali o dogodku stopnje 5. Tovorafenib je bil trajno ukinjen zaradi dogodkov ITK pri 2,9 % bolnikov. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 239,2 dni (mediana: 206 dni; razpon: 23-671 dni) in povprečno trajanje prvega pojava ITK je bilo 30,8 dni (mediana: 19,5 dni; razpon: 1 dan do 88 dni).

Drugi dogodki krvavitev

V študiji FIREFLY-1 so druge dogodke krvavitev opazili pri 40,1 % pediatričnih bolnikov, dogodki stopnje ≥ 3 pa so se pojavili pri 2,2 %. O najpogostejšem hemoragičnem dogodku (epistaksi) so poročali pri 32,1 % bolnikov, večina pa je imela epistakso stopnje 1. En bolnik je imel epistakso stopnje 3. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 124,5 dni (mediana: 77 dni; razpon: 4-617 dni) in povprečno trajanje prvega pojava krvavitve je bilo 78,1 dni (mediana: 9 dni; razpon: 1 dan - 428 dni).

Zaviranje rasti

Pri bolnikih, zdravljenih s tovorafenibom do 24 mesecev, je prišlo do zmanjšanja Z-vrednosti za višino glede na izhodišče v primerjavi z normativnimi podatki po starosti in spolu, čeprav se lahko pričakuje, da bodo otroci s pediatrično LGG imeli drugačno hitrost rasti v primerjavi z otroki brez raka. V študiji FIREFLY-1 so o zaviranju rasti poročali pri 44,5 % bolnikov, starih 18 let ali manj. Zaviranje rasti je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 5,1 % bolnikov in zmanjšanja odmerka pri 2,2 % bolnikov. Med bolniki z zaviranjem rasti, pri katerih so opravili radiografijo rok za oceno starosti kosti, ni bilo dokazov o prezgodnjem zaprtju epifiznih rasti plosč ali napredovanju starosti kosti. Zaviranje rasti je privedlo do trajne prekinitve uporabe zdravila pri 2,9 % bolnikov. Pri bolnikih, ki so jih spremljali po prekinitvi zdravljenja s tovorafenibom, se je pokazalo izboljšanje hitrosti rasti in povečanje Z-vrednosti.

Dogodki, povezani z jetri

V študiji FIREFLY-1 so o zvišanju vrednosti ALT poročali pri 24,8 % bolnikov, ki so jemali tovorafenib. Zvišanje vrednosti AST se je pojavilo pri 38 % bolnikov, ki so jemali tovorafenib. Zvišanje vrednosti ALT stopnje ≥ 3 so opazili pri 5,8 % bolnikov, medtem ko so zvišanje vrednosti AST stopnje ≥ 3 opazili pri 2,9 % bolnikov. Poleg tega so o zvišanju vrednosti bilirubina poročali pri 14,6 % bolnikov. Povprečni čas do pojava zvišanja vrednosti ALT je bil 215,3 dni (razpon: 1-672 dni), do zvišanja vrednosti AST 123,4 dni (razpon: 12-813 dni), do zvišanja vrednosti bilirubina pa 79,6 dni (razpon: 13-645 dni). Zvišanje vrednosti ALT je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 5,1 % bolnikov

in do zmanjšanja odmerka pri 1,5 % bolnikov, zvišanje vrednosti AST pa je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 2,9 % bolnikov in do zmanjšanja odmerka pri 0,7 % bolnikov. Zvišanje vrednosti bilirubina je privedlo do prekinitve odmerjanja pri 0,7 % bolnikov, pri nobenem bolniku pa ni bilo potrebno zmanjšanje odmerka.

Zvišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi

V študiji FIREFLY-1 so za 62 % bolnikov poročali o dogodkih zvišanja vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK – *creatine phosphokinase*) v krvi. 12,4 % bolnikov je poročalo o dogodkih stopnje ≥ 3 . Noben dogodek ni bil resen. Med tistimi, ki so poročali o zvišanju vrednosti kreatinin fosfokinaze, je večina (61,2 %) poročala o zvišanju v prvih 4 tednih po uvedbi tovorafeniba. Nekateri bolniki so imeli več epizod. Zvišanje vrednosti kreatinin fosfokinaze je pri 3,6 % bolnikov vodilo v prekinitve odmerjanja. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 98,5 dni (mediana: 29 dni; razpon: 4 dni do 701 dni). Povprečno trajanje prvega pojava dogodka je bilo 238,4 dni (mediana: 122 dni; razpon: 8 dni - 926 dni).

Anemija

V študiji FIREFLY1 so o anemiji poročali pri 61,3 % bolnikov. Pri 13,1 % bolnikov so poročali o dogodkih anemije stopnje ≥ 3 . Večina teh bolnikov (54,8 %) je poročala o dogodku anemije v 60 dneh po uvedbi tovorafeniba. En bolnik je doživel resen dogodek. Noben bolnik ni trajno prekinil zdravljenja zaradi anemije; 2,2 % bolnikov je poročala o anemiji, ki je vodila do začasne prekinitve ali spremembe odmerka. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 107,4 dni (mediana: 57 dni; razpon: 8 dni-737 dni). Povprečno trajanje prvega pojava anemije je bilo 207,1 dni (mediana 89,5 dni; razpon: 1 dan – 826 dni).

Toksičnost za kožo, vključno s fotosenzitivnostjo

V študiji FIREFLY-1 se je izpuščaj pojavil pri 83,2 % bolnikov. Večina dogodkov je bila blagih, o dogodkih stopnje ≥ 3 pa so poročali pri 12,4 % bolnikov. Izpuščaj je vodil v prekinitve odmerjanja pri 16,1 % bolnikov in zmanjšanje odmerka pri 8,8 % bolnikov; 1 (0,7 %) bolnik je trajno prekinil zdravljenje zaradi srbečega izpuščaja. Povprečni čas od začetka zdravljenja s tovorafenibom do pojava neželenega učinka je bil 87,6 dni (mediana: 14,5 dni; razpon: 1 dan – 617 dni), povprečno trajanje prvega pojava izpuščaja je bilo 103 dni (mediana: 43 dni; razpon: 1 dan - 777 dni). Fotosenzitivnost se je pojavila pri 14,6 % bolnikov, vključno z enim dogodkom stopnje 3 pri enem bolniku (0,7 %) in je vodila v prekinitve odmerjanja pri enem bolniku (0,7 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju tovorafeniba ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje s tovorafenibom prekiniti in bolnika zdraviti podporno ter ga po potrebi ustrezno spremljati. Ker se tovorafenib v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, je hemodializa verjetno neučinkovita pri zdravljenju prevelikega odmerjanja tovorafeniba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci B-Raf serin-treonin kinaze (BRAF), oznaka ATC: L01EC04

Mehanizem delovanja

Tovorafenib je selektivni majhni molekularni zaviralec RAF kinaze tipa II, ki prodira v centralni živčni sistem (CŽS). Zavira mutirano BRAF V600E, divji tip BRAF in divji tip CRAF, vključno z monomeri in dimeri RAF ter fuzijo BRAF in tako zavira aktivacijo z mitogenom aktivirane protein kinazne (MAPK) poti (glejte poglavje 5.3).

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Pri priporočenem odmerku tovorafeniba 380 mg/m² peroralno enkrat na teden (ne sme preseči 600 mg) niso opazili povprečnega podaljšanja intervala QT za > 20 milisekund.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tovorafeniba je bila ocenjena pri bolnikih, starih 6 mesecev in več, v multicentrični, odprti klinični študiji z eno samo skupino (FIREFLY-1 [skupina 1]). Bolniki (n=76), stari od 6 mesecev do 25 let, so bili primerni za študijo, če so imeli ponovljen ali neodziven pediatrični gliom nizke stopnje (LGG) z aktivacijsko spremembo BRAF na podlagi laboratorijskih preiskav, opravljenih v lokalni ustanovi. Bolniki so morali imeti tudi vsaj eno merljivo lezijo, kot je opredeljeno z merili RANO 2010. Vsi bolniki so prejeli vsaj eno linijo predhodnega sistemskega zdravljenja in so imeli dokumentirane radiografske dokaze o napredovanju. Izključeni so bili bolniki s tumorji z dodatnimi aktivacijskimi molekularnimi spremembami (npr. mutacijami IDH1/2, mutacijami FGFR) ali bolniki z znano diagnozo nevrofibromatoze tipa 1 (NF1) ali s sumom nanjo.

Bolniki so enkrat na teden peroralno prejeli tovorafenib v odmerku približno 420 mg/m² (razpon: 290 do 476 mg/m², 0,76-1,25-kratni priporočeni odmerek) glede na telesno površino z največjim odmerkom 600 mg do napredovanja bolezni, izgube klinične koristi ali nesprejemljive toksičnosti.

Ocene tumorja so bile opravljene vsakih 12 tednov.

Glavna merila učinkovitosti so bila skupna stopnja odziva (ORR, overall response rate) bolnikov, ocenjena z neodvisnim pregledom na podlagi meril RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma), primarno merilo, ter RAPNO-LGG (Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology). Dodatna merila izida učinkovitosti so bila trajanje odziva, čas do odziva, ORR in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival) po neodvisnem pregledu na podlagi meril RANO-LGG (2011).

Mediana starosti je bila 8,5 let (razpon: od 2 do 21 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 6 let, 42 med 6 in 12 let, 15 med 12 in 16 let in 6 bolnikov, starejših od 16 let in manj kot 25 let; 53 % je bilo moških; 61 % je bilo belcev, 93 % pa jih je imelo status zmogljivosti Karnofsky/Lansky od 80 do 100. Bolniki so prejeli mediano 3 predhodne sheme sistemskega zdravljenja (razpon: od 1 do 9), pri čemer jih je 22 % prejelo eno, 26 % dve, 21 % tri, ter 30 % več kot tri predhodne sistemske sheme.

Najpogostejši predhodni sistemski terapiji sta bili kemoterapevtski shemi (karboplatin in vinkristin). 46 bolnikov (60 %) je predhodno prejelo zdravljenje z zaviralcem poti MAP-kinaze. Najpogostejše lokacije tumorjev so bile optična pot (51 %), globoko ležeče sredinske strukture možganov (12 %), možgansko deblo (8%), mali možgani (7 %) in možganska polobla (5 %). 63 bolnikov (83 %) je imelo fuzijo ali preureditev BRAF, 13 bolnikov (17 %) pa je imelo mutacijo V600.

Mediana trajanja zdravljenja je bila 23,7 meseca (razpon: od 0,7 do 32,1 meseca).

V skladu s protokolom bi lahko bolniki po zaključku 26 ciklov zdravljenja/24 mesecev zdravljenja in po presoji raziskovalca prešli tudi v neobvezni premor prejemanja zdravila: 43 % (33/76) bolnikov je bilo na premoru prejemanja zdravila, 14 % (11/76) bolnikov pa je ostalo na zdravljenju. Izmed bolnikov, ki so prešli na odmor od prejemanja zdravila, so 3 bolnike (9,1 %) ponovno zdravili s tovorafenibom po kliničnih ali radiografskih dokazih napredovanja bolezni.

Na podlagi meril RANO-HGG, ocenjenih v neodvisnem pregledu, je bil od 69 bolnikov, ki jih je bilo mogoče oceniti, ORR 71,0 % (58,8, 81,3; 95% IZ), pri čemer je bilo 23,2 % bolnikov v popolnem odzivu, 47,8 % v delnem odzivu in 21,7 % v stabilni bolezni. Mediana trajanja odziva je bila 19,7 mesecev (13,7, NE [ni mogoče oceniti]; 95% IZ).

Rezultati učinkovitosti na podlagi RAPNO-LGG so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti na podlagi neodvisnega pregleda v FIREFLY-1 (skupina 1)

Parameter učinkovitosti	RAPNO-LGG N=76*
Skupna stopnja odziva	
ORR (CR+PR+MR) 95-% IZ ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Najboljši skupni odziv	
Popolni odziv (CR), n (%)	0 (0)
Delni odziv (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Manjši odziv (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilna bolezen (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progresivna bolezen (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Trajanje odziva (DoR)	
Mediana (95-% IZ) ^b , meseci	18,0 (12,0, 22,8)
Stopnja DoR po ≥ 12 mesecih (95-% IZ) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
Stopnja DoR po ≥ 24 mesecih (95-% IZ) ^b	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Okrajšave; RAPNO-LGG = ocena odziva po lestvici Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low Grade Glioma; IZ = interval zaupanja.

*Vsaj ena merljiva lezija po ustreznih izhodiščnih slikovnih merilih na podlagi meril RAPNO-LGG.

^aNa podlagi natančnega intervala zaupanja po Clopper-Pearson.

^bNa podlagi ocene Kaplan-Meier.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študije FIREFLY-2 do julija 2030 z zdravilom Ojemda za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju pediatričnega glioma nizke stopnje (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični parametri tovorafeniba so predstavljeni kot povprečje (KV%), razen če ni drugače navedeno. Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike je največja koncentracija tovorafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{max}) 6,9 µg/ml (23 %), površina pod krivuljo

koncentracija-čas (AUC) pa 508 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (31 %). Čas za doseg stanja dinamičnega ravnovesja tovorafeniba je 12 dni (33 %). Izpostavljenost tovorafenibu se povečuje sorazmerno z odmerkom. Do klinično pomembnega kopičenja tovorafeniba ne pride.

Absorpcija

Na podlagi klinične študije pri zdravih prostovoljcih je mediana (minimalna, maksimalna) časa za doseganje najvišje koncentracije tovorafeniba v plazmi (T_{max}) 3 ure (1,5, 4 ure) po enkratnem odmerku s tabletami ali peroralno suspenzijo.

Učinek hrane

Na podlagi klinične študije pri zdravih prostovoljcih niso opazili klinično pomembnih razlik v C_{max} in AUC tovorafeniba po zaužitju tablet z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (približno 859 skupnih kalorij, 54 % maščob) v primerjavi s pogoji na tešče, vendar je bil T_{max} podaljšan na 6,5 ure.

Porazdelitev

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike je navidezni volumen porazdelitve tovorafeniba 60 L/m^2 (23 %). Tovorafenib se *in vitro* v 97,5 % veže na beljakovine v človeški plazmi. Tovorafenib se v veliki meri beljakovinsko veže na albumin (≈ 95 %) in zmerno na alfa-1 kislil glikoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformacija

Tovorafenib se *in vitro* primarno presnavlja z aldehyd oksidazo in CYP2C8. CYP3A, CYP2C9 in CYP2C19 presnavljajo tovorafenib v manjši meri.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Študije in vitro

Encimi CYP450: Tovorafenib zavira CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A, vendar v klinično pomembnih koncentracijah potencialno ne zavira CYP1A2, CYP2B6 in CYP2D6. Tovorafenib v klinično pomembnih koncentracijah potencialno inducira CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 in CYP2C19.

Transportni sistemi: Tovorafenib ni substrat proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP), P-glikoproteina (P-gp), OATP1B1 in OATP1B3. Tovorafenib ni bil ocenjen kot substrat OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K in OCT2. Tovorafenib v klinično pomembnih koncentracijah potencialno zavira BCRP, OATP1B1, OATP1B3 in MATE1.

Izločanje

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike je razpolovna doba tovorafeniba približno 56 ur (33 %), navidezni očistek pa 0,7 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (31 %). Na podlagi klinične študije pri zdravih prostovoljcih so po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega tovorafeniba 66,1 % celotnega radioaktivno označenega odmerka našli v blatu (8,6 % nespremenjenega), 28,7 % odmerka pa v urinu (0,2 % nespremenjenega).

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tovorafeniba glede na starost (razpon: od 1 do 94 let). Vrednosti C_{max} in AUC sta bili pri pediatričnih bolnikih, starih od 11 mesecev do 17 let, v razponu vrednosti, opaženih pri odraslih, ki so prejeli enak odmerek na telesno površino.

Bolniki z okvaro ledvic

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, izračunan s Schwartzovo enačbo ali enačbo MDRD) niso opazili klinično pomembnih razlik tovorafeniba. Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Bolniki z okvaro jeter

Na podlagi modeliranja populacijske farmakokinetike, izvedenega na farmakokinetičnih podatkih, pridobljenih iz kliničnih študij, niso opazili klinično pomembnih razlik pri bolnikih z blago nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin \leq zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] in aspartat aminotransferaza (AST) $>$ ZMN ali bilirubin $>$ 1 do 1,5-kratna ZMN in katera koli vrednost AST). Tovorafeniba niso preučevali pri bolnikih z zmerno nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin $>$ 1,5x do 3x ZMN in katera koli vrednost AST) ali hudo nenormalnimi testi jetrne funkcije (definirani kot bilirubin $>$ 3x ZMN in katera koli vrednost AST) (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tovorafeniba glede na raso (belci, črnci, Azijci) niso opazili.

Spol

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tovorafeniba na podlagi spola niso opazili.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Izpostavljenost tovorafenibu je povezana z zmanjšanjem Z-vrednosti za višino glede na starost pri pediatričnih bolnikih. Med zdravljenjem s tovorafenibom obstaja tveganje manjše višine glede na starost. Večja izpostavljenost tovorafenibu je bila povezana s povečanim tveganjem za neželene učinke, kot so kožni izpuščaji in zvišani jetrni encimi (AST in ALT) (glejte poglavje 4.8). Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom za skupno stopnjo odziva na podlagi RAPNO-LGG ni bilo klinično pomembno v razponu odmerkov od 290 do 476 mg/m² (0,76- 1,25-kratnik priporočenega odmerka).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

In vitro je tovorafenib v klinično pomembnih koncentracijah povečal fosforilacijo z zunajceličnim signalom regulirane kinaze (*extracellular signal-regulated kinase* – ERK) v celicah z izgubo funkcije neurofibromatoze tipa 1 (*neurofibromatosis Type 1 loss of function* – NF1-LOF), kar kaže na aktivacijo in ne na zaviranje MAP-kinazne poti. V gensko spremenjenem mišjem modelu pleksiformnega neurofibroma NF1 brez spremembe BRAF, tovorafenib ni imel protitumorske aktivnosti (glejte poglavje 4.4) in čeprav ni bilo statistično značilno, so pri 2/12 miših (približno 17 %) opazili povečanje volumna tumorja.

V celicah HEK293, transficiranih s hERG, je bil hERG kanalček inhibiran, kar kaže na potencial za podaljšanje intervala QT. Polovična maksimalna inhibitorna koncentracija je bila 8,9 μM , kar je 32-krat več od klinične nevezane plazemske koncentracije pri odraslih.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Tovorafenib ni bil kancerogen v 26-tedenski (ali 6-mesečni) študiji na transgenih miših pri izpostavljenostih, ki so bile približno 0,6-kratnik izpostavljenosti pri človeku (AUC) pri priporočenem odmerku za človeka. Na podlagi študij *in vitro* in *in vivo* tovorafenib pri klinično pomembnih izpostavljenostih ne velja za genotoksičnega.

V preliminarni študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so pri vseh samicah, pri izpostavljenostih nižjih od priporočenega odmerka pri človeku, opazili popolno izgubo legla zaradi zgodnje resorpcije. Zaradi tega plod ni bil na voljo za nadaljnjo preiskavo in nadaljnje razvojne študije (ključne študije embriofetalnega razvoja ter prenatalne in postnatalne razvojne študije) niso bile opravljene.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganjih samicah je tovorafenib zmanjšal število brejosti, rumenih telesc in živih zarodkov ter povečal izgube po implantaciji pri odmerkih, ki so bili nižji od približno 0,8-kratnika izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku na podlagi AUC.

V toksikoloških študijah s ponavljajočimi se odmerki pri podganah, ki so trajale do 3 mesece, so ugotovitve, povezane s tovorafenibom, pri samicah podgan vključevale reverzibilno povečano debelino vaginalne sluznice, povečano velikost in/ali število hemoragičnih telesc in krvavitev ter nereverzibilne cistične folikle, zmanjšano število rumenih telesc in hiperplazijo intersticijskih celic v jajčnikih pri odmerkih, ki so bili približno 0,4-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku na podlagi AUC. Pri podganjih samcih je tovorafenib zmanjšal maso epididimisa in testisov, kar je koreliralo z reverzibilno tubularno degeneracijo/atrofijo testisov in zmanjšano epididimalno spermo pri odmerkih, ki so bili približno 0,3-kratnik izpostavljenosti človeka pri priporočenem odmerku na podlagi AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kopovidon
celuloza, mikrokristalna
manitol (E421)
natrijev lavrilsulfat
simetikon
maltodekstrin
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
sukraloza
umetna aroma jagode (vsebuje maltodekstrin, triacetin, umetno aromo)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za peroralno suspenzijo:
3 leta

Rekonstituirana peroralna suspenzija:
15 minut

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30-mililitrska steklenička iz prozornega stekla tipa III z indukcijskim pečatom in belo polipropilensko zaporko.

Eno pakiranje vsebuje eno stekleničko, 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje in nastavek za stekleničko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

- Navodila za uporabo je treba skrbno prebrati vsakič, preden pripravite odmerek zdravila Ojemda.
- Zdravnik ali farmacevt mora bolniku ali skrbniku pokazati, kako pravilno pripraviti, izmeriti in dati odmerek zdravila Ojemda.
- Steklenička je izdelana iz stekla. Zdravila ne smete uporabiti, če je steklenička razbita ali poškodovana ali če je varnostni pečat pod zaporko poškodovan ali manjka.
- Za pripravo zdravila Ojemda smete uporabiti samo 14 ml vode sobne temperature.
- Uporabite samo do 12 ml zdravila Ojemda iz vsake pripravljene stekleničke. Če je predpisani odmerek večji od 12 ml (300 mg), razdelite odmerek čim bolj enakomerno med pripravljene stekleničke (npr. 6 ml in 7 ml za odmerek 325 mg). Pripravite prvo stekleničko in uporabite odmerek, preden pripravite drugo stekleničko.
- Vsak odmerek morate dati v 15 minutah po pripravi zdravila.

Navodila za rekonstitucijo zdravila Ojemda prašek za peroralno suspenzijo

Opomba: če je za predpisani odmerek potrebnih več stekleničk, je treba stekleničke pripraviti eno za drugo. Odmerek čim bolj enakomerno razdelite med vsako pripravljeno stekleničko.

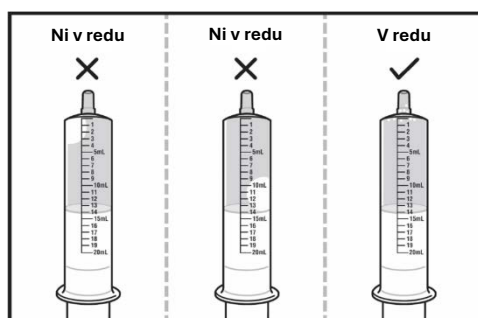
Ta postopek je treba izvesti na čisti in ravni delovni površini s čistimi rokami.

1. korak: Napolnite skodelico do polovice z vodo sobne temperature. **Ne uporabljajte hladne vode.**

2. korak: Povlecite bat brizge za peroralno odmerjanje navzgor, da posesate vodo natanko do oznake 14 ml.

3. korak: Konico brizge za peroralno odmerjanje obrnite navzgor in preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Če so v brizgi za peroralno odmerjanje veliki zračni mehurčki, iztisnite vodo nazaj v skodelico in ponovno povlecite vodo do oznake **14 ml**. **Ponavljajte ta korak**, dokler v brizgi ni več velikih zračnih mehurčkov. Majhni zračni mehurčki ne predstavljajo težave (glejte sliko 1)

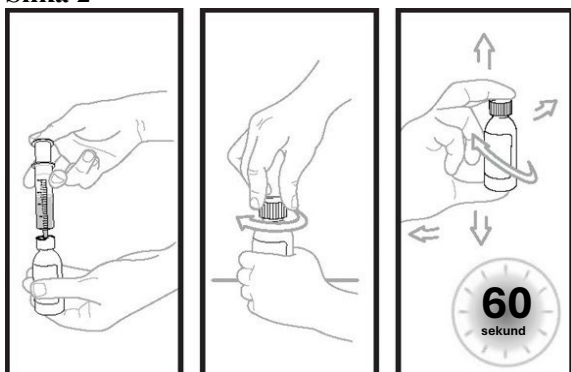
Slika 1



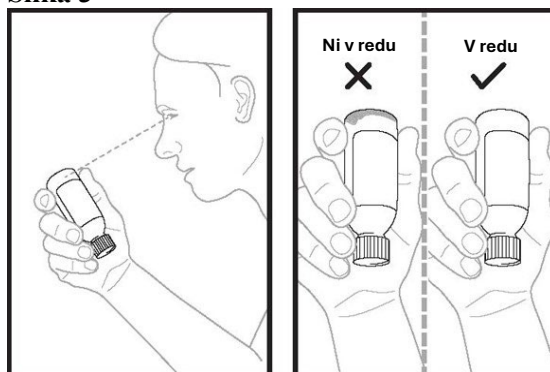
4. korak: Odprite stekleničko s praškom tako, da močno pritisnete na zaporko in jo zasukate v levo (v nasprotni smeri urinega kazalca). Zdravila ne smete uporabiti, če je steklenička razbita ali poškodovana ali če je varnostni pečat pod zaporko poškodovan ali manjka. Zaporke **ne** zavržite.

5. korak: Z brizgo za peroralno odmerjanje vbrizgajte v stekleničko natančno 14 ml vode (glejte sliko 2). Nemudoma namestite zaporko nazaj na stekleničko tako, da jo pritisnete navzdol in sočasno zasučete v desno (v smeri urinega kazalca). Stekleničko temeljito stresajte 60 sekund v vse smeri. Obrnite stekleničko na glavo, da preverite, ali je na notranji strani stekleničke prašek (glejte sliko 3). Če v steklenički še vedno vidite prašek, jo stresajte še 15 sekund, dokler praška v steklenički ne opazite več. **Stekleničke vsega skupaj ne stresajte več kot 2 minuti.** Če v steklenički še vedno vidite prašek, prosite za novo stekleničko.

Slika 2



Slika 3



6. korak: Stekleničko ponovno obrnite na glavo in vrtite 30 sekund (glejte sliko 4). Odstranite zaporko in se prepričajte, da se v vratu stekleničke ni zataknila trdna snov. Če pri odstranjevanju zaporko v vratu stekleničke opazite trdne delce, stekleničko ponovno zaprite, jo obrnite na glavo in vrtite dodatnih 15 sekund.

Počakajte 60 sekund, da se večina pene usede. **Opomba:** Penjenje v steklenički bo zmanjšalo količino peroralne suspenzije zdravila Ojemda.

Slika 4



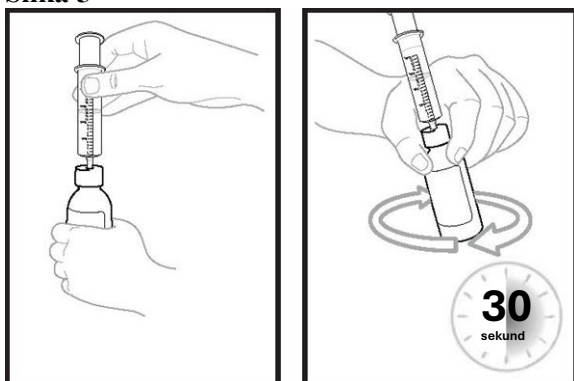
7. korak: Nastavek za stekleničko trdno pritrdite na stekleničko tako, da ga odločno potisnete v vrh stekleničke. Zgornji rob nastavka za stekleničko mora biti poravnana z vrhom stekleničke.

Ko je nastavek za stekleničko enkrat vstavljen v stekleničko, ga **ne** odstranjujte.

8. korak: Preverite predpisani odmerek v mililitrih (ml). Povlecite zrak v brizgo za peroralno odmerjanje tako, da izvlečete bat, dokler ne dosežete predpisanega odmerka.

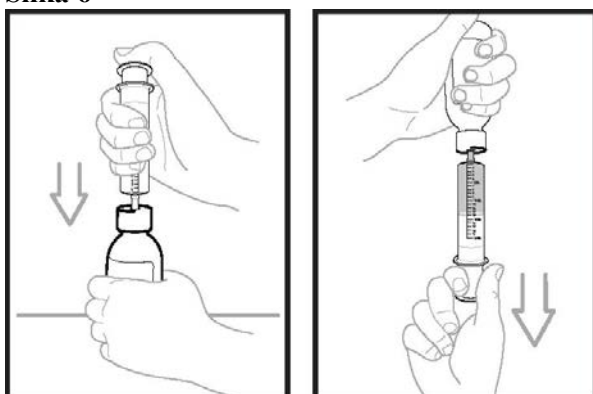
9. korak: Konico brizge za peroralno odmerjanje vstavite v nastavek za stekleničko. Konica brizge za peroralno odmerjanje se mora tesno prilegati odprtini nastavka za stekleničko. Ko je brizga za peroralno odmerjanje nameščena, primite stekleničko, kjer je konica brizge za peroralno odmerjanje vstavljena v nastavek za stekleničko, in peroralno suspenzijo mešajte 30 sekund (glejte sliko 5).

Slika 5



10. korak: Vbrizgajte zrak iz brizge za peroralno odmerjanje v stekleničko (glejte sliko 6). Držite brizgo za peroralno odmerjanje na mestu in obrnite stekleničko na glavo. Za odmerjanje predpisanega odmerka držite konico brizge za peroralno odmerjanje obrnjeno navzgor in povlecite bat navzdol, dokler se vrh bata ne poravnava s predpisanim odmerkom v mililitrih.

Slika 6



11. korak: Ko je brizga še vedno vstavljen v nastavek v steklenički, odstranite morebitne zračne mehurčke v brizgi za peroralno odmerjanje tako, da nežno potisnete zdravilo Ojemda nazaj v stekleničko in nato ponovno povlečete bat navzdol, da izvedete predpisani odmerek. Ponavljajte ta korak, dokler zračnih mehurčkov ni več ali jih je ostalo malo oziroma v primeru, da v brizgo za peroralno odmerjanje povlečete napačen odmerek. Uporabite samo do 12 ml zdravila Ojemda iz vsake pripravljene stekleničke.

12. korak: Konico brizge za peroralno odmerjanje pustite v nastavku za stekleničko in stekleničko previdno obrnite pokonci. Stekleničko ponovno položite na ravno delovno površino. Počasi izvlecite konico brizge za peroralno odmerjanje z nastavka za stekleničko tako, da jo previdno povlečete naravnost navzgor. **Zdravilo Ojemda je pripravljeno za uporabo.**

Uporaba z brizgo za peroralno dajanje

Ko je suspenzija pripravljena, konico brizge za peroralno dajanje usmerite proti notranjosti ust, tako da se konica dotika notranje strani enega izmed lic, nato pa zdravilo počasi potisnite v usta s pritiskom na bat.

Bata ne pritiskajte na silo. To lahko povzroči zadušitev. Med dajanjem zdravila Ojemda pustite otroku, da pogoltne.

Dajanje z uporabo sonde za hranjenje

Uporabljajte samo sondo za hranjenje z najmanjšo velikostjo 12 French. Pred dajanjem suspenzije sondo za hranjenje sperite v skladu z navodili proizvajalca. Za izvek suspenzije iz stekleničke uporabite brizgo ENFit, nato pa suspenzijo s pomočjo nastavka ENFit vstavite v sondo za hranjenje. Po dajanju sondo za hranjenje sperite v skladu z navodili proizvajalca.

Če sta za pripravo želenega odmerka potrebni 2 steklenički, ponovite korake od 1 do 12 in preostanek odmerka dajte takoj. Pazite, da daste celoten odmerek zdravila Ojemda.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2025/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: DD mesec LLLL

Datum zadnjega podaljšanja: DD mesec LLLL

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Za potrditev učinkovitosti in varnosti tovorafeniba pri zdravljenju bolnikov, starih 6 mesecev in več, ki imajo pediatrični gliom nizke stopnje (LGG) s fuzijo ali preureditvijo gena BRAF ali mutacijo BRAF V600, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti končno poročilo randomizirane študije III. faze z dvema vzporednima skupinama (FIREFLY-2) za oceno učinkovitosti in varnosti monoterapije s tovorafenibom v primerjavi s standardno kemoterapijo (SoC) pri bolnikih s pediatričnim gliomom nizke stopnje z aktivacijsko spremembo gena za hitro pospešeni fibrosarkom (RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma), ki zahteva sistemsko zdravljenje prve izbire.</p>	30. april 2032
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo pridobil dodatne farmakokinetične podatke pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, in predložil posodobljen model populacijske farmakokinetike, ki bo vključeval te podatke, vključno z oceno sistemske izpostavljenosti in po potrebi revidirana priporočila za odmerjanje za to podskupino bolnikov.</p>	30. april 2032

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Ojemda 100 mg filmsko obložene tablete
tovorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tovorafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

16 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
24 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2025/001 16 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2025/002 20 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2025/003 24 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ojemda 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Ojemda 100 mg tablete
tovorafenib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ojemda 25 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
tovorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji ena steklenička peroralne suspenzije vsebuje 300 mg tovorafeniba v 12 ml s koncentracijo 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za peroralno suspenzijo

Vsebuje 1 stekleničko, 1 nastavek za stekleničko, 1 brizgo za peroralno odmerjanje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite v 15 minutah po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2025/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ojemda 25 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENIČKI****1. IME ZDRAVILA**

Ojemda 25 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
tovorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Po rekonstituciji ena steklenička peroralne suspenzije vsebuje 300 mg tovorafeniba v 12 ml s koncentracijo 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za peroralno suspenzijo
Samo za enkratno uporabo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred rekonstitucijo preberite navodila za uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Uporabite v 15 minutah po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2025/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ojemda 100 mg filmsko obložene tablete tovorafenib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila pri vašem otroku, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom pri vašem otroku.
- Če pri vašem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam ali vašemu otroku – v navodilu pa bo uporabljena samo oblika "vaš otrok".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ojemda in za kaj se daje
2. Kaj morate vedeti, preden boste dali zdravilo Ojemda
3. Kako dajati zdravilo Ojemda
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ojemda
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ojemda in za kaj se daje

Zdravilo Ojemda je zdravilo, ki vsebuje učinkovino tovorafenib in spada v skupino zdravil, znanih kot zaviralci protein kinaz.

Uporablja se pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, za zdravljenje pediatričnega glioma nizke stopnje. To je vrsta možganskega tumorja, ki nastane v glijalnih celicah, ki podpirajo in ščitijo živčne celice v možganih in hrbtenjači. Gliomi so razvrščeni v stopnje od 1 do 4, kar kaže na agresivnost tumorskih celic. Stopnja 1 in 2 veljata za gliome nizke stopnje.

Zdravilo Ojemda se uporablja pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, katerih možganski tumor:

- ima nenormalnost v genu BRAF (fuzija ali preureditev gena BRAF ali mutacija BRAF V600) in
- se je po predhodnem zdravljenju ponovil ali se ni odzval na predhodno zdravljenje.

Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja opravil preiskavo, da se prepriča, ali je zdravilo Ojemda primerno za vašega otroka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dali zdravilo Ojemda

Ne dajajte zdravila Ojemda

- če je vaš otrok alergičen na tovorafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja zdravila Ojemda se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Zdravnik mora vedeti, ali ima vaš otrok:

- **težave s krvavitvami. Zdravilo Ojemda lahko povzroči težave s krvavitvami, vključno s krvavitvami v tumorju.** Uporaba zdravil, ki preprečujejo strjevanje krvi, kot so antikoagulanti ali protitrombotično zdravljenje, lahko poveča tveganje za te težave s krvavitvami med zdravljenjem z zdravilom Ojemda. Če se pojavijo težave s krvavitvami, lahko zdravnik začasno prekine, nadaljuje z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekine zdravljenje z zdravilom Ojemda glede na njihovo resnost. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, vključujoč:
 - krvavitve iz nosu;
 - glavobol;
 - izkašljevanje krvi ali krvnih strdkov;
 - bruhanje krvi ali bruhanje, ki je videti kot kavna usedlina;
 - rdeče ali črno blato, ki je videti kot katran;
 - zmedenost;
 - nerazločen govor;
 - omotica;
 - občutek šibkosti.
- **težave s kožo.** Zdravilo Ojemda lahko povzroči izpuščaj, vključno s fotosenzitivnostjo (stanje, pri katerem koža postane zelo občutljiva na sončno svetlobo ali druge oblike ultravijolične svetlobe in se lahko zlahka opeče). Poskusite preprečiti neposredno izpostavljenost otroka soncu, saj lahko to privede to kožnih reakcij. Med zdravljenjem z zdravilom Ojemda uporabljajte previdnostne ukrepe, kot so zaščita pred soncem (SPF \geq 50), sončna očala in/ali zaščitna oblačila. Zdravnik lahko začasno prekine, zmanjša odmerek ali trajno prekine uporabo zdravila glede na resnost teh reakcij. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, vključujoč:
 - dvignjene izbokline na zaplatah kože s spremenjeno barvo;
 - luščenje, rdečina ali draženje kože;
 - mehurji;
 - izpuščaj.

Kaj bo otrokov zdravnik preveril pred zdravljenjem in med njim

- Vašemu otroku bodo pred začetkom zdravljenja, en mesec po začetku zdravljenja in redno med zdravljenjem z zdravilom Ojemda opravljali preiskave krvi, da bodo preverili delovanje jeter. Zdravilo Ojemda lahko namreč povzroči težave z jetri. Če se to zgodi, lahko zdravnik začasno prekine, zmanjša odmerek ali trajno prekine uporabo zdravila.
- Zdravnik bo spremljal rast vašega otroka pred začetkom zdravljenja, redno med zdravljenjem in po koncu zdravljenja. Zdravilo Ojemda lahko namreč upočasni rast vašega otroka.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Uporaba zdravila Ojemda ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 mesecev. Uporabe zdravila v tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Ojemda

Pred začetkom uporabe zdravila Ojemda obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki so na voljo brez recepta.

To je zelo pomembno, saj lahko nekatera zdravila vplivajo na delovanje zdravila Ojemda ali povečajo verjetnost, da bo imel vaš otrok neželene učinke. Zdravilo Ojemda lahko vpliva tudi na delovanje nekaterih drugih zdravil:

- gemfibrozil, zdravilo za zdravljenje visoke ravni holesterola in maščob v krvi

- karbamazepin, zdravilo za preprečevanje epileptičnih napadov
- takrolimus: zdravilo, ki zavira imunski sistem telesa ali preprečuje, da bi telo zavrnilo presajen organ
- kontracepcija: če uporabljate hormonske peroralne kontraceptive, morate uporabljati tudi zanesljivo pregradno metodo kontracepcije (glejte Nosečnost, dojenje in plodnost)

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje katero od teh zdravil (ali če niste prepričani). Zdravnik se lahko odloči za prilagoditev odmerka.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Čeprav se bo to zdravilo uporabljalo predvsem pri majhnih otrocih, se lahko uporablja tudi pri starejših bolnicah, ki lahko zanosijo. To poglavje je namenjeno tem bolnicam.

- Če ste noseči ali če menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Ojemda lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če med jemanjem tega zdravila zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Podatki iz študij na živalih so pokazali, da lahko zdravilo Ojemda škoduje nerojenemu otroku.

Če vaš otrok lahko zanosi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ojemda opravil preiskavo.

Kontracepcija

Če bi vaš otrok lahko zanosil, mora med zdravljenjem z zdravilom Ojemda in še vsaj 28 dni po njem uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

Metode kontracepcije, ki vsebujejo hormone (kot so kontracepcijske tablete, injekcije ali obliži), med zdravljenjem z zdravilom Ojemda mogoče ne bodo učinkovite. Da bi preprečili nosečnost med jemanjem zdravila Ojemda, je treba uporabiti učinkovito nehormonsko pregradno metodo kontracepcije (npr. kondom). Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če je vaš sin sposoben zaploditi otroka, mora med zdravljenjem z zdravilom Ojemda in še 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila Ojemda uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Ojemda lahko prehaja v materino mleko. Vaš otrok med zdravljenjem in še 2 tedna po koncu zdravljenja ne sme dojiti. Pogovorite se z zdravnikom o najboljšem načinu hranjenja dojenčka v tem času.

Plodnost

Učinki zdravila Ojemda na plodnost niso znani. To zdravilo lahko potencialno vpliva na plodnost moških in žensk, učinki pa morda niso reverzibilni. O možnostih za ohranitev otrokove sposobnosti imeti otroke v prihodnosti se pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ojemda lahko ima neželene učinke, ki lahko vplivajo na sposobnost vašega otroka za vožnjo, vožnjo s kolesom/skirojem, upravljanje strojev ali sodelovanje v drugih dejavnostih, ki zahtevajo pozornost. Če ima vaš otrok težave z vidom ali se počuti utrujenega ali šibkega ali je njegova raven energije nizka, naj se izogiba takšnim dejavnostim.

Opise teh učinkov najdete v poglavju 4.

Če ste glede česar koli negotovi, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro. Otrokova bolezen, simptomi in stanje zdravljenja lahko vplivajo tudi na njegovo sposobnost sodelovanja pri takšnih dejavnostih.

Zdravilo Ojemda vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 mg tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako dajati zdravilo Ojemda

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila dati

Zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Ojemda glede na velikost otrokovega telesa, vključno s telesno maso in višino.

Zdravnik lahko presodi, da bo vašemu otroku predpisal manjši odmerek, če se bodo pojavili neželeni učinki.

Zdravljenje se bo nadaljevalo, dokler bo vašemu otroku koristilo in dokler se ne bodo pojavili nesprejemljivi neželeni učinki.

Kako dajati zdravilo

Otrok naj tablete pogoltne cele z vodo. Tablet se ne sme žvečiti, rezati ali drobiti. Če vaš otrok ne more pogoltniti tablet, je zdravilo Ojemda na voljo tudi v obliki praška za peroralno suspenzijo. Zdravilo Ojemda dajajte enkrat tedensko, s hrano ali brez nje.

Če ste dali več zdravila Ojemda, kot bi smeli

Če ste dali preveč zdravila Ojemda, se za nasvet **obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro**. Če je mogoče, jim pokažite ovojnino zdravila Ojemda in to navodilo.

Če ste pozabili dati zdravilo Ojemda

- Če s tedenskim odmerkom zdravila Ojemda zamujate 3 dni ali manj, ga dajte takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek dajte otroku na naslednji redno predvideni dan.
- Če s tedenskim odmerkom zdravila Ojemda zamujate več kot 3 dni, ga preskočite in otroku dajte naslednji odmerek na naslednji redno predvideni dan.

Če vaš otrok po zaužitju zdravila Ojemda bruha

Če vaš otrok takoj po zaužitju zdravila Ojemda bruha, mu ponovno dajte odmerek. Če niste prepričani, ali bi morali dati še en odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali dajati zdravilo Ojemda

Zdravilo Ojemda dajajte tako dolgo, kot je naročil zdravnik. Ne prenehajte, razen če vam tako svetuje zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati to zdravilo in poiščite nujno zdravniško pomoč, če ima vaš otrok katerega od naslednjih simptomov:

- Huda krvavitev, kot je krvavitev iz nosu, ki se ne ustavi.
- Znaki tumorske krvavitve, kot so nenadno mravljinčenje, šibkost, odrevenelost ali nenaden in hud glavobol, siljenje na bruhanje ali bruhanje, zmedenost ali nerazločen govor.
- Izpuščaj, aknam podoben izpuščaj, luščenje, pordelost kože ali draženje, izbokline ali drobne papule, mehurčki. To so lahko znaki resnih kožnih izpuščajev.
- Sončne opekline po izpostavljenosti soncu. Priporočljivo je uporabljati previdnostne ukrepe za zaščito pred izpostavljenostjo ultravijolični svetlobi, kot so uporaba zaščite pred soncem (SPF \geq 50), sončna očala in/ali zaščitna oblačila.

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- Spremembe barve las
- Utrujenost (izčrpanost)
- Nizka raven rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči utrujenost ali bledico kože (anemija)
- Zvišana raven encimov (zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi), encima ki se sprosti v kri, ko so mišice poškodovane
- Slabost (bruhanje)
- Nizka raven fosfata v krvi (hipofosfatemija)
- Glavobol
- Suha koža
- Zvišana telesna temperatura (pireksija)
- Upočasnjena rast (zastoj rasti)
- Akne
- Zvišane ravni encimov v jetrih vašega otroka (zvišana aspartat aminotransferaza)
- Zvišane ravni encimov (zvišana laktat dehidrogenaza v krvi), kar lahko kaže na to, da ima vaš otrok neko vrsto poškodbe tkiva
- Siljenje na bruhanje (navzea)
- Zaprtost
- Okužba nosu in žrela (okužba zgornjih dihal)
- Oteklina (edem)
- Okužba obnohtja (paronihija)
- Zmanjšan apetit
- Bolečine v trebuhu (abdominalna bolečina)
- Nizka raven kalija v krvi (hipokaliemija)
- Vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- Srbeča koža (pruritus)
- Driska
- Izguba telesne mase (zmanjšana telesna masa)
- Zvišane ravni encimov v jetrih vašega otroka (zvišana alanin aminotransferaza)
- Bolečine v nogah in rokah (bolečine v okončinah)
- Spremembe barve kože (razbarvanje kože)
- Izpadanje las (alopecija)
- Bolečine v mišicah (mialgija)
- Zmanjšanje števila limfocitov, vrste belih krvnih celic
- Zvišanje ravni razgradnega produkta rdečih krvnih celic (zvišan bilirubin v krvi)
- Nizka raven albumina v krvi (hipoalbuminemija)
- Nizka raven natrija v krvi (hiponatriemija)
- Bolečine v sklepih (artralgija)
- Virusna okužba
- Zmanjšanje števila belih krvnih celic
- Pordelost kože (zardevanje)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- Povečanje števila eozinofilcev, vrste belih krvnih celic
- Vnetje robov vek (blefaritis)
- Suho oko

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri vašem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ojemda

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali kaže znake nedovoljenega odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ojemda

- Učinkovina je tovorafenib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tovoferaniba.
- Druge sestavine so:
 - Jedro tablete: silicijev dioksid, koloidni brezvodni, kopovidon, natrijev karmelozat, premreženi, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza.
 - Filmska obloga: hipromeloza, makrogol, titanov dioksid, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Izgled zdravila Ojemda in vsebina pakiranja

Zdravilo Ojemda 100 mg tablete so oranžne, ovalne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako “100” na eni strani in “D101” na drugi strani. Na voljo so v pretisnih omotih, ki vsebujejo 4, 5 ali 6 filmsko obloženih tablet. Vsaka škatla vsebuje 16, 20 ali 24 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Ojemda 25 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo tovorafenib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila pri vašem otroku natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom pri vašem otroku.
- Če pri vašem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam ali vašemu otroku – v navodilu pa bo uporabljena samo oblika "vaš otrok".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ojemda in za kaj se daje
2. Kaj morate vedeti, preden boste dali zdravilo Ojemda
3. Kako dajati zdravilo Ojemda
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ojemda
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ojemda in za kaj se daje

Zdravilo Ojemda je zdravilo, ki vsebuje učinkovino tovorafenib in spada v skupino zdravil, znanih kot zaviralci protein kinaz.

Uporablja se pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, za zdravljenje pediatričnega glioma nizke stopnje. To je vrsta možganskega tumorja, ki nastane v glialnih celicah, ki podpirajo in ščitijo živčne celice v možganih in hrbtenjači. Gliomi so razvrščeni v stopnje od 1 do 4, kar kaže na agresivnost tumorskih celic. Stopnja 1 in 2 veljata za gliome nizke stopnje.

Zdravilo Ojemda se uporablja pri bolnikih, starih 6 mesecev ali več, katerih možganski tumor:

- ima nenormalnost v genu BRAF (fuzija ali preureditev gena BRAF ali mutacija BRAF V600) in
- se je po predhodnem zdravljenju ponovil ali se ni odzval na predhodno zdravljenje.

Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja opravil preiskavo, da se prepriča, ali je zdravilo Ojemda primerno za vašega otroka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dali zdravilo Ojemda

Ne dajajte zdravila Ojemda

- če je vaš otrok alergičen na tovorafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja zdravila Ojemda se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Zdravnik mora vedeti, ali ima vaš otrok:

- **težave s krvavitvami. Zdravilo Ojemda lahko povzroči težave s krvavitvami, vključno s krvavitvami v tumorju.** Uporaba zdravil, ki preprečujejo strjevanje krvi, kot so antikoagulanti ali protitrombotično zdravljenje, lahko poveča tveganje za te težave s krvavitvami med zdravljenjem z zdravilom Ojemda. Če se pojavijo težave s krvavitvami, lahko zdravnik začasno prekine, nadaljuje z zmanjšanim odmerkom ali trajno prekine zdravljenje z zdravilom Ojemda glede na njihovo resnost. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, vključujoč:
 - krvavitve iz nosu;
 - glavobol;
 - izkašljevanje krvi ali krvnih strdkov;
 - bruhanje krvi ali bruhanje, ki je videti kot kavna usedlina;
 - rdeče ali črno blato, ki je videti kot katran;
 - zmedenost;
 - nerazločen govor;
 - omotica;
 - občutek šibkosti.
- **težave s kožo.** Zdravilo Ojemda lahko povzroči izpuščaj, vključno s fotosenzitivnostjo (stanje, pri katerem koža postane zelo občutljiva na sončno svetlobo ali druge oblike ultravijolične svetlobe in se lahko zlahka opeče). Poskusite preprečiti neposredno izpostavljenost otroka soncu, saj lahko to privede do kožnih reakcij. Med zdravljenjem z zdravilom Ojemda uporabljajte previdnostne ukrepe, kot so zaščita pred soncem (SPF \geq 50), sončna očala in/ali zaščitna oblačila. Zdravnik lahko začasno prekine, zmanjša odmerek ali trajno prekine uporabo zdravila glede na resnost teh reakcij. Takoj obvestite zdravnika, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, vključujoč:
 - dvignjene izbokline na zaplatah kože s spremenjeno barvo;
 - luščenje, rdečina ali draženje kože;
 - mehurji;
 - izpuščaj.

Kaj bo otrokov zdravnik preveril pred zdravljenjem in med njim

- Vašemu otroku bodo pred začetkom zdravljenja, en mesec po začetku zdravljenja in redno med zdravljenjem z zdravilom Ojemda opravljali preiskave krvi, da bodo preverili delovanje jeter. Zdravilo Ojemda lahko namreč povzroči težave z jetri. Če se to zgodi, lahko zdravnik začasno prekine, zmanjša odmerek ali trajno prekine uporabo zdravila.
- Zdravnik bo spremljal rast vašega otroka pred začetkom zdravljenja, redno med zdravljenjem in po koncu zdravljenja. Zdravilo Ojemda lahko namreč upočasni rast vašega otroka.

Otroci, mlajši od 6 mesecev

Uporaba zdravila Ojemda ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 mesecev. Uporabe zdravila v tej starostni skupini niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Ojemda

Pred začetkom uporabe zdravila Ojemda obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki so na voljo brez recepta.

To je zelo pomembno, saj lahko nekatera zdravila vplivajo na delovanje zdravila Ojemda ali povečajo verjetnost, da bo imel vaš otrok neželene učinke. Zdravilo Ojemda lahko vpliva tudi na delovanje nekaterih drugih zdravil:

- gemfibrozil, zdravilo za zdravljenje visoke ravni holesterola in maščob v krvi
- karbamazepin, zdravilo za preprečevanje epileptičnih napadov

- takrolimus: zdravilo, ki zavira imunski sistem telesa ali preprečuje, da bi telo zavrnilo presajen organ
- kontracepcija: če uporabljate hormonske peroralne kontraceptive, morate uporabljati tudi zanesljivo pregradno metodo kontracepcije (glejte Nosečnost, dojenje in plodnost)

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje katero od teh zdravil (ali če niste prepričani). Zdravnik se lahko odloči za prilagoditev odmerka.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Čeprav se bo to zdravilo uporabljalo predvsem pri majhnih otrocih, se lahko uporablja tudi pri starejših bolnicah, ki lahko zanosijo. To poglavje je namenjeno tem bolnicam.

- Če ste noseči ali če menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Ojemda lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če med jemanjem tega zdravila zanosite, nemudoma obvestite zdravnika. Podatki iz študij na živalih so pokazali, da lahko zdravilo Ojemda škoduje nerojenemu otroku.

Če vaš otrok lahko zanosi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ojemda opravil preiskavo.

Kontracepcija

Če bi vaš otrok lahko zanosil, mora med zdravljenjem z zdravilom Ojemda in še vsaj 28 dni po njem uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

Metode kontracepcije, ki vsebujejo hormone (kot so kontracepcijske tablete, injekcije ali obliži), med zdravljenjem z zdravilom Ojemda mogoče ne bodo učinkovite. Da bi preprečili nosečnost med jemanjem zdravila Ojemda, je treba uporabiti učinkovito alternativno nehormonsko pregradno metodo kontracepcije (npr. kondom). Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če je vaš sin sposoben zaploditi otroka, mora med zdravljenjem z zdravilom Ojemda in še 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila Ojemda uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Ojemda lahko prehaja v materino mleko. Vaš otrok med zdravljenjem in še 2 tedna po koncu zdravljenja ne sme dojiti. Pogovorite se z zdravnikom o najboljšem načinu hranjenja dojenčka v tem času.

Plodnost

Učinki zdravila Ojemda na plodnost niso znani. To zdravilo lahko potencialno vpliva na plodnost moških in žensk, učinki pa morda niso reverzibilni. O možnostih za ohranitev otrokove sposobnosti imeti otroke v prihodnosti se pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ojemda lahko ima neželene učinke, ki lahko vplivajo na sposobnost vašega otroka za vožnjo, vožnjo s kolesom/skirojem, upravljanje strojev ali sodelovanje v drugih dejavnostih, ki zahtevajo pozornost. Če ima vaš otrok težave z vidom ali se počuti utrujenega ali šibkega ali je njegova raven energije nizka, naj se izogiba takšnim dejavnostim.

Opise teh učinkov najdete v poglavju 4.

Če ste glede česar koli negotovi, se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Otrokova bolezen, simptomi in stanje zdravljenja lahko vplivajo tudi na njegovo sposobnost sodelovanja pri takšnih dejavnostih.

Zdravilo Ojemda vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na stekleničko praška za peroralno suspenzijo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako dajati zdravilo Ojemda

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila dati

Zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Ojemda glede na velikost otrokovega telesa, vključno s telesno maso in višino.

Zdravnik lahko presodi, da bo vašemu otroku predpisal manjši odmerek, če se bodo pojavili neželeni učinki.

Zdravljenje se bo nadaljevalo, dokler bo vašemu otroku koristilo in dokler se ne bodo pojavili nesprejemljivi neželeni učinki.

Kako dajati zdravilo

Za podrobnosti o pripravi in dajanju praška za peroralno suspenzijo preberite Navodila za uporabo na koncu tega navodila za zdravilo.

Zdravilo Ojemda dajajte enkrat na teden s hrano ali brez nje.

Če ste dali več zdravila Ojemda, kot bi smeli

Če ste dali preveč zdravila Ojemda, se za nasvet **obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro**. Če je mogoče, jim pokažite ovojnino zdravila Ojemda in to navodilo.

Če ste pozabili dati zdravilo Ojemda

- Če s tedenskim odmerkom zdravila Ojemda zamujate 3 dni ali manj, ga dajte takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek dajte otroku na naslednji redno predvideni dan.
- Če s tedenskim odmerkom zdravila Ojemda zamujate več kot 3 dni, ga preskočite in otroku dajte naslednji odmerek na naslednji redno predvideni dan.

Če otrok po zaužitju zdravila Ojemda bruha

Če vaš otrok takoj po zaužitju zdravila Ojemda bruha, mu ponovno dajte odmerek. Če niste prepričani, ali bi morali dati še en odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali dajati zdravilo Ojemda

Zdravilo Ojemda dajajte tako dolgo, kot je naročil zdravnik. Ne prenehajte, razen če vam tako svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati to zdravilo in poiščite nujno zdravniško pomoč, če ima vaš otrok katerega od naslednjih simptomov:

- Huda krvavitev, kot je krvavitev iz nosu, ki se ne ustavi.
- Znaki tumorske krvavitve, kot so nenadno mravljinčenje, šibkost, odrevenelost ali nenaden in hud glavobol, siljenje na bruhanje ali bruhanje, zmedenost ali nerazločen govor.
- Izpuščaj, aknam podoben izpuščaj, luščenje, pordelost kože ali draženje, izbokline ali drobne papule, mehurčki. To so lahko znaki resnih kožnih izpuščajev.
- Sončne opekline po izpostavljenosti soncu. Priporočljivo je uporabljati previdnostne ukrepe za zaščito pred izpostavljenostjo ultravijolični svetlobi, kot so uporaba zaščite pred soncem (SPF \geq 50), sončna očala in/ali zaščitna oblačila.

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- Spremembe barve las
- Utrujenost (izčrpanost)
- Nizka raven rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči utrujenost ali bledico kože (anemija)
- Zvišana raven encimov (zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi), encima ki se sprosti v kri, ko so mišice poškodovane
- Slabost (bruhanje)
- Nizka raven fosfata v krvi (hipofosfatemija)
- Glavobol
- Suha koža
- Zvišana telesna temperatura (pireksija)
- Upočasnjena rast (zastoj rasti)
- Akne
- Zvišane ravni encimov v jetrih vašega otroka (zvišana aspartat aminotransferaza)
- Zvišane ravni encimov (zvišana laktat dehidrogenaza v krvi), kar lahko kaže na to, da ima vaš otrok neko vrsto poškodbe tkiva
- Siljenje na bruhanje (navzea)
- Zaprtost
- Okužba nosu in žrela (okužba zgornjih dihal)
- Oteklina (edem)
- Okužba obnohtja (paronihija)
- Zmanjšan apetit
- Bolečine v trebuhu (abdominalna bolečina)
- Nizka raven kalija v krvi (hipokaliemija)
- Vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- Srbeča koža (pruritus)
- Driska
- Izguba telesne mase (zmanjšana telesna masa)
- Zvišane ravni encimov v jetrih vašega otroka (zvišana alanin aminotransferaza)
- Bolečine v nogah in rokah (bolečine v okončinah)
- Spremembe barve kože (razbarvanje kože)
- Izpadanje las (alopecija)
- Bolečine v mišicah (mialgija)
- Zmanjšanje števila limfocitov, vrste belih krvnih celic
- Zvišanje ravni razgradnega produkta rdečih krvnih celic (zvišan bilirubin v krvi)
- Nizka raven albumina v krvi (hipoalbuminemija)
- Nizka raven natrija v krvi (hiponatriemija)
- Bolečine v sklepih (artralgija)
- Virusna okužba
- Zmanjšanje števila belih krvnih celic
- Pordelost kože (zardevanje)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- Povečanje števila eozinofilcev, vrste belih krvnih celic
- Vnetje robov vek (blefaritis)
- Suho oko

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri vašem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ojemda

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki stekleničke in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Suspenzijo je treba uporabiti v 15 minutah po rekonstituciji.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je varnostni pečat pod zaporko stekleničke poškodovan ali manjka.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali kaže znake nedovoljenega odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ojemda

- Učinkovina je tovorafenib. Ena steklenička vsebuje 300 mg tovorafeniba. Ena steklenička peroralne suspenzije po rekonstituciji vsebuje 12 ml tovorafeniba s koncentracijo 25 mg/ml.
- Druge sestavine so: kopovidon, celuloza, mikrokristalna, manitol (E421), natrijev lavrilsulfat, simetikon, maltodekstrin, silicijev dioksid, koloidni brezvodni, sukraloza v prahu, umetna aroma jagode (vsebuje maltodekstrin, triacetin, umetno aromo).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na stekleničko, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Izgled zdravila Ojemda in vsebina pakiranja

Zdravilo Ojemda prašek za peroralno suspenzijo 25 mg/ml je bel do belkast prašek v steklenički iz prozornega stekla, s priloženim nastavkom za stekleničko na pritisk in 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje.

En ml rekonstituiranega zdravila Ojemda prašek za peroralno suspenzijo z okusom jagode vsebuje 25 mg tovorafeniba. Po rekonstituciji ena steklenička peroralne suspenzije vsebuje 300 mg tovorafeniba v 12 ml s koncentracijo 25 mg/ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

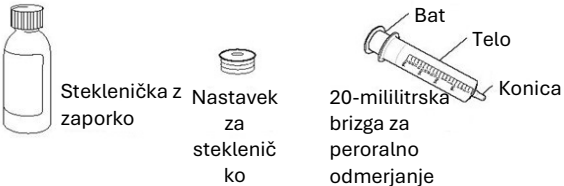
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Preden preberete ta navodila za uporabo, najprej preberite navodilo za uporabo zdravila.

Ta navodila za uporabo vsebujejo pomembne informacije o pripravi, odmerjanju in dajanju odmerka zdravila Ojemda 25 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo.

- Ta navodila za uporabo natančno preberite pred prvo pripravo, odmerjanjem in dajanjem odmerka zdravila Ojemda in vsakič, ko dobite novo pakiranje zdravila, saj lahko vsebujejo nove informacije. Te informacije ne nadomeščajo pogovora z zdravnikom o zdravljenju ali zdravstvenem stanju vašega otroka.
- Zdravnik ali farmacevt vam mora pokazati, kako pravilno pripraviti, odmeriti in dati odmerek zdravila Ojemda. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Dajajte zdravilo Ojemda točno tako, kot vam je naročil zdravnik.
- Zdravilo Ojemda boste prejeli v škatli, ki vsebuje stekleničko s praškom, 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje in nastavek za stekleničko. Če nimate katerega od teh izdelkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Steklenička je izdelana iz stekla. Stekleničke ne uporabite, če je razbita ali poškodovana. Zdravila Ojemda ne smete uporabiti, če je varnostni pečat pod zaporko poškodovan ali manjka. Za novo stekleničko se obrnite na zdravnika ali farmacevta.
- Zdravila Ojemda ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na steklenički in škatli poleg oznake „EXP“. Če je rok uporabnosti potekel, se posvetujte s farmacevtom.
- Za pripravo zdravila Ojemda uporabljajte samo vodo sobne temperature.
- Vsak odmerek **morate dati v 15 minutah** po pripravi zdravila.
- Vsaka steklenička, nastavek za stekleničko in brizga zdravila Ojemda so **samo za enkratno uporabo**.
- Stekleničko, nastavek za stekleničko in brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom!

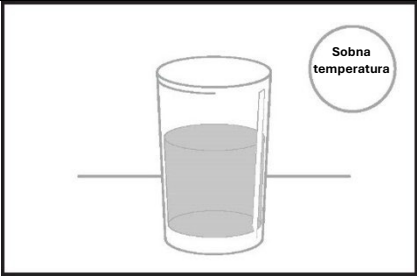
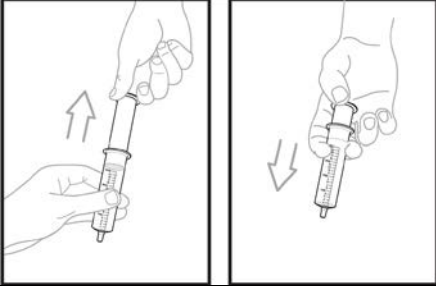
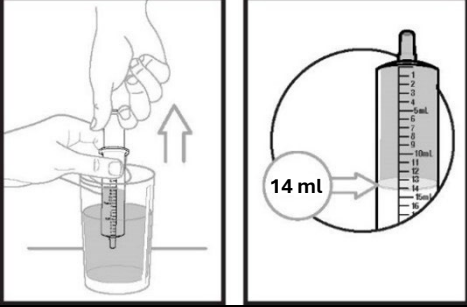
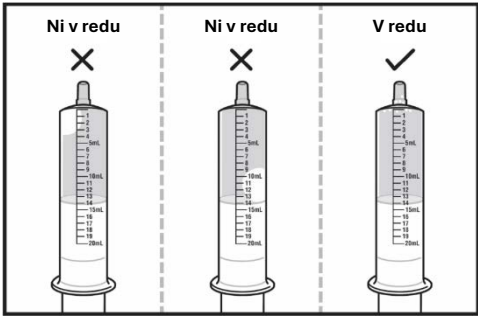
Pripravite naslednje potrebščine:	
Priloženo v škatli:  <p>Steklenička z zaporko</p> <p>Nastavek za stekleničko</p> <p>20-mililitrska brizga za peroralno odmerjanje</p>	Ni priloženo v škatli: <ul style="list-style-type: none">• 1 prazna čista skodelica• Voda sobne temperature (15 to 30°C)• Brizga ENFit in nastavek ENFit (če jemljete ali dajete zdravilo Ojemda prašek za peroralno suspenzijo skozi cevko za hranjenje)


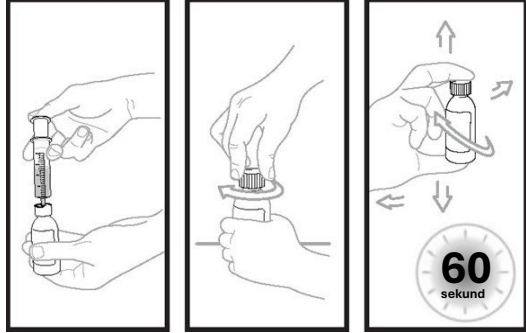

Vedno uporabite priloženo brizgo za peroralno odmerjanje, da se prepričate, da ste pravilno odmerili predpisani odmerek. 20-mililitrska brizga za peroralno odmerjanje je označena, da vam pomaga pravilno izmeriti predpisani odmerek zdravila Ojemda. Telo brizge za peroralno odmerjanje ima oznake v mililitrih (ml).

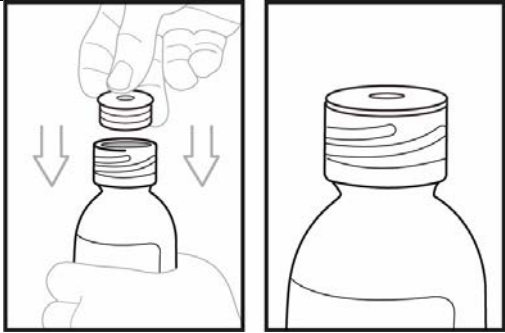
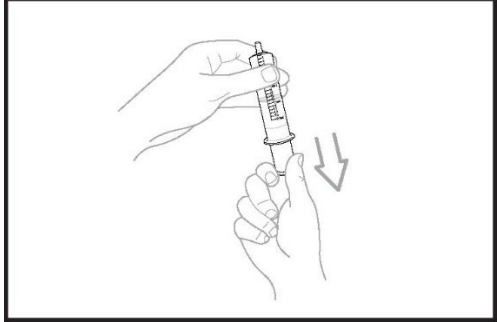
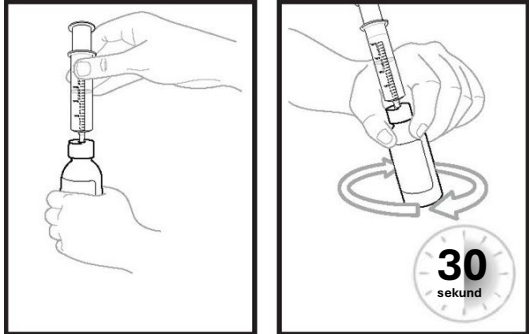
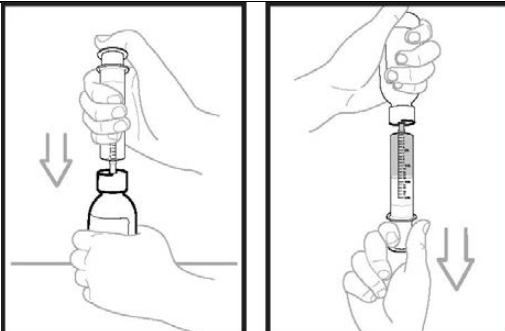
Opomba: Predpisani odmerek zdravila Ojemda lahko zahteva pripravo 2 stekleničk praška. Če sta potrebni 2 steklenički:

- vedno dodajte natančno 14 ml vode sobne temperature v vsako stekleničko **ter**

- pripravite in dajte odmerek zdravila Ojemda iz prve stekleničke, nato pa ponovite iste korake za pripravo in dajanje odmerka Ojemda iz druge stekleničke.
- Zdravilo Ojemda se lahko daje skozi usta z 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje ali skozi cevko za hranjenje z **najmanjšo** velikostjo 12 French, pri čemer se uporablja brizga ENFit.
 - Če dajete zdravilo Ojemda **skozi usta**, sledite poglavju A od **1. do 19. koraka**.
 - Če dajete zdravilo Ojemda **skozi cevko za hranjenje**, sledite poglavju B od **20. do 25. koraka**.

POGLAVJE A: DAJANJE Z BRIZGO ZA PERORALNO DAJANJE	
1. korak. Pred pripravo, odmerjanjem in dajanjem odmerka zdravila Ojemda si umijte in osušite roke.	
2. korak. Potrebščine postavite na čisto in ravno delovno površino.	
3. korak. Napolnite skodelico do polovice z vodo sobne temperature (okoli 15°C to 30°C). Ne uporabljajte hladne vode.	
4. korak. Odstranite zrak iz brizge za peroralno odmerjanje. Bat povlecite navzgor vzdolž brizge za peroralno odmerjanje, dokler gre, nato potisnite bat nazaj vzdolž brizge za peroralno odmerjanje, dokler gre. To pripomore k odstranitvi zraka iz brizge.	
5. korak. Konico brizge za peroralno odmerjanje položite v vodo. Potegnite bat navzgor, da povlečete vodo v brizgo za peroralno odmerjanje do oznake 14 ml.	
6. korak. Odstranite zrak iz brizge za peroralno odmerjanje. Konico brizge za peroralno odmerjanje obrnite navzgor in preverite, ali so v brizgi zračni mehurčki. Če so v brizgi za peroralno odmerjanje veliki zračni mehurčki, iztisnite vodo nazaj v skodelico in ponovno potegnite bat navzgor, da povlečete vodo do oznake 14 ml . Ponavljajte 6. korak , dokler v brizgi ni več velikih zračnih mehurčkov. Majhni zračni mehurčki ne predstavljajo težave. Odložite brizgo za peroralno odmerjanje.	

<p>7. korak. Odprite stekleničko s praškom tako, da močno pritisnete na zaporko in jo zasukate v levo (v nasprotni smeri urinega kazalca).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaporke ne zavržite. • Odstranite varnostni pečat. <p>Stekleničke s praškom ne smete uporabiti, če je varnostni pečat pod zaporko poškodovan ali manjka. Če je varnostni pečat poškodovan, pokličite zdravnika ali farmacevta.</p>	
<p>8. korak. Konico brizge za peroralno odmerjanje vstavite v odprtino stekleničke. Potisnite bat navzdol in v stekleničko vbrizgajte natančno 14 ml vode.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odstranite konico izpraznjene brizge za peroralno odmerjanje iz steklenice in jo odložite na stran. • Nemudoma namestite zaporko nazaj na stekleničko tako, da jo pritisnete navzdol in sočasno zasučete v desno (v smeri urinega kazalca). • Stekleničko temeljito stresajte 60 sekund v vse smeri. 	
<p>9. korak. Obrnite stekleničko na glavo, da preverite, ali je na notranji strani stekleničke prašek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Če v steklenički še vedno vidite prašek, jo stresajte še 15 sekund, dokler praška v steklenički ne opazite več. • Stekleničke vsega skupaj ne stresajte več kot 2 minuti. • Preverite stekleničko in se prepričajte, da prašek ni več viden. • Če v steklenički še vedno vidite prašek, se obrnite na zdravnika ali farmacevta in prosite za novo stekleničko. 	
<p>10. korak. Stekleničko ponovno obrnite na glavo in vrtite 30 sekund.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stekleničko postavite na ravno, čisto delovno površino. • Odstranite pokrovček in se prepričajte, da se v vratu stekleničke ni zataknila trdna snov. • Če v vratu stekleničke opazite trdne delce, stekleničko ponovno zaprite, jo obrnite na glavo in vrtite dodatnih 15 sekund. • Počakajte 60 sekund, da se večina pene usede. <p>Opomba: Penjenje v steklenički bo zmanjšalo količino peroralne suspenzije zdravila Ojemda.</p>	

<p>11. korak. Odprite stekleničko tako, da odločno pritisnete na zaporko in jo zasukate v levo (v nasprotni smeri urinega kazalca). Zaporke ne zavržite.</p> <p>Nastavek za stekleničko trdno pritrдите na stekleničko tako, da ga odločno potisnete v vrh stekleničke. Zgornji rob nastavka za stekleničko mora biti poravnan z vrhom stekleničke.</p> <p>Ko je nastavek za stekleničko enkrat vstavljen v stekleničko, ga ne odstranjajte.</p>	
<p>12. korak. Preverite odmerek v mililitrih (ml), kot vam je predpisal zdravnik. Ponovno vzemite brizgo za peroralno odmerjanje. Vsaka oznaka na brizgi za peroralno odmerjanje je enaka 1 ml. Povlecite zrak v brizgo za peroralno odmerjanje tako, da izvlčete bat do predpisanega odmerka. Na primer, če je predpisani odmerek 12 ml, pomeni, da boste bat brizge za peroralno odmerjanje izvlkli do oznake 12 ml.</p>	
<p>13. korak. Konico brizge za peroralno odmerjanje vstavite v nastavek za stekleničko.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konica brizge za peroralno odmerjanje se mora tesno prilegati odprtini nastavka za stekleničko. • Brizga za peroralno odmerjanje naj bo pritrjena na stekleničko. Ko je brizga za peroralno odmerjanje nameščena, primite stekleničko na mestu, kjer je brizga za peroralno odmerjanje vstavljena v nastavek za stekleničko, in peroralno suspenzijo mešajte 30 sekund. 	
<p>14. korak. Vbrizgajte zrak iz brizge za peroralno odmerjanje v stekleničko. Držite brizgo za peroralno odmerjanje na mestu in obrnite stekleničko na glavo. Za odmerjanje predpisanega odmerka držite konico brizge za peroralno odmerjanje obrnjeno navzgor in povlecite bat navzdol, dokler se vrh bata ne poravna s predpisanim odmerkom v mililitrih.</p>	

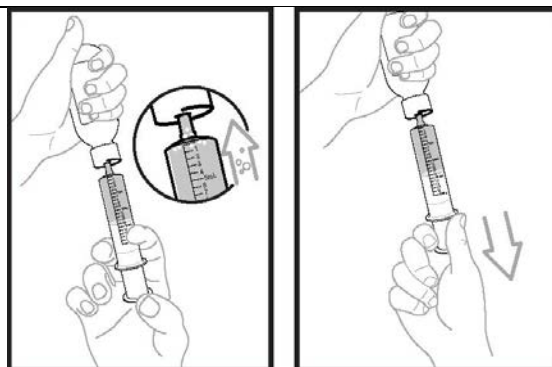
15. korak. Ko je brizga še vedno v steklenički, odstranite morebitne zračne mehurčke v brizgi za peroralno odmerjanje tako, da nežno potisnete zdravilo Ojemda nazaj v stekleničko in nato ponovno povlečete bat navzdol, da izvlečete predpisani odmerek.

Ponavljajte **15. korak**, dokler zračnih mehurčkov ni več ali jih je ostalo malo oziroma v primeru, da v brizgo za peroralno odmerjanje povlečete napačen odmerek.

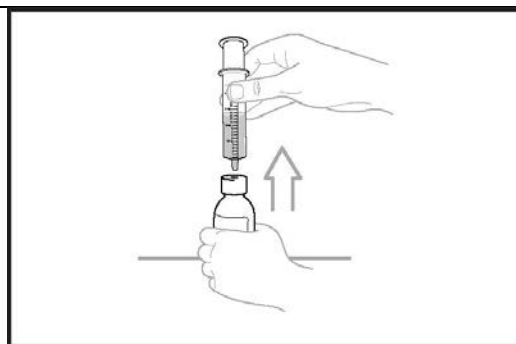
Opomba: Uporabite samo do 12 ml zdravila Ojemda iz vsake pripravljene stekleničke.

Če je predpisani odmerek večji od 12 ml (300 mg), razdelite odmerek čim bolj enakomerno med pripravljene stekleničke.

- Na primer, če je odmerek 13 ml, vzemite 6 ml iz prve pripravljene stekleničke in 7 ml iz druge pripravljene stekleničke.



16. korak: Konico brizge za peroralno odmerjanje pustite v nastavku za stekleničko in stekleničko previdno obrnite pokonci. Stekleničko ponovno položite na ravno delovno površino. Počasi izvlecite konico brizge za peroralno odmerjanje z nastavka za stekleničko tako, da jo previdno povlečete naravnost navzgor. Brizge za peroralno odmerjanje **ne** držite za bat, ker lahko bat izstopi.



17. korak: Znova preverite, ali je vrh bata brizge za peroralno odmerjanje na predpisani oznaki odmerka ml. Če nimate pravilnega predpisanega odmerka ml, ponovite postopek **od 15. do 17. koraka**.

Če dajete peroralni odmerek zdravila Ojemda, **nadaljujte z 18. korakom**.

Če dajete odmerek zdravila Ojemda skozi cevko za hranjenje, pojdite na **poglavje B**.

Zdravilo Ojemda morate dati v 15 minutah po pripravi za uporabo.

18. korak. Vaš otrok mora sedeti pokonci, ko vzame ali prejme odmerek zdravila Ojemda. Konico brizge za peroralno odmerjanje položite ob notranjo stran lica v ustih.

- Počasi potisnite zdravilo v usta tako, da pritisnete bat navzdol.

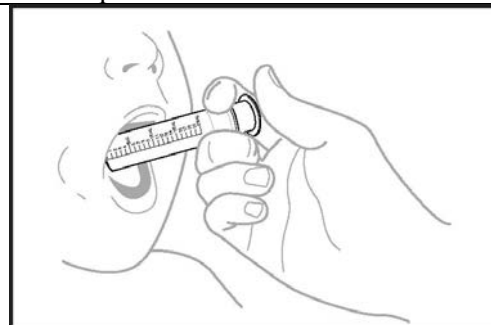
- Bata **ne** potiskajte s silo. To lahko povzroči zadušitev.

- Med dajanjem zdravila Ojemda počakajte, da otrok zdravilo pogoltne. Vaš otrok lahko pije tekočine takoj po zaužitju zdravila Ojemda.

- Prepričajte se, da ste dali celoten odmerek zdravila Ojemda.

- Če sta za pripravo predpisanega odmerka zdravila Ojemda potrebni 2 steklenički, za drugo stekleničko ponovite postopek **od 1. do 18. koraka v poglavju A**.

- Pripravljeno peroralno suspenzijo Ojemda zavržite, če je ne uporabite v 15 minutah.



19. korak: Glejte **poglavje C** za navodila o tem, „**Kako zavreči uporabljene in neuporabljene stekleničke ter stekleničke zdravila Ojemda po izteku roka uporabnosti in brizge za peroralno odmerjanje**“.

POGLAVJE B: DAJANJE SKOZI CEVKO ZA HRANJENJE

Pred dajanjem odmerka **peroralne suspenzije** Ojemda skozi cevko za hranjenje preberite naslednje informacije in se pogovorite z otrokovim zdravnikom, preden nadaljujete z **20. korakom**:

- Zdravilo Ojemda se lahko daje skozi cevko za hranjenje po navodilih zdravnika.
- Uporabljajte samo cevko za hranjenje z **najmanjšo velikostjo 12 French**.
- Za pripravo vsakega odmerka zdravila Ojemda v steklenički vedno uporabite 20-mililitrsko brizgo za peroralno odmerjanje (priloženo v škatli).
- Za odmerjanje in dajanje vsakega odmerka Ojemda skozi cevko za hranjenje vedno uporabite 20-mililitrsko brizgo ENFit in nastavke ENFit (ki nista priložena škatli).

20. korak. Pred dajanjem odmerka izperite cevko za hranjenje v skladu z navodili proizvajalca Ojemda.

21. korak:

Sledite postopku **od 1 do 11. koraka** v **poglavju A** za pripravo zdravila Ojemda z uporabo 20-mililitrske brizge za peroralno odmerjanje.

Nato sledite postopku **od 12 do 17. koraka** v **poglavju A**, da povlečete otrokov odmerek zdravila Ojemda s pomočjo brizge ENFit in nastavka ENFit.

22. korak: Priključite 20-mililitrsko brizgo ENFit, ki vsebuje zdravilo Ojemda, na cevko za hranjenje.

23. korak: Na bat enakomerno pritiskajte, da potisnete celoten odmerek zdravila Ojemda skozi cevko za hranjenje.

24. korak: Po dajanju vsakega odmerka zdravila Ojemda cevko za hranjenje sperite v skladu z navodili proizvajalca. Če sta potrebni 2 steklenički, **ponovite 21. korak** in nemudoma dajte še preostanek odmerka.

25. korak: Glejte **poglavje C** za navodila o tem, „**Kako zavreči uporabljene in neuporabljene stekleničke ter stekleničke zdravila Ojemda po izteku roka uporabnosti in brizge za peroralno odmerjanje**“.

Poglavje C: Kako zavreči uporabljene in neuporabljene stekleničke zdravila Ojemda po izteku roka uporabnosti in brizge za peroralno odmerjanje

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.