

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ojemda 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tovorafenibu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oranžové, oválné potahované tablety (16 mm na délku a 9 mm na šířku) s vyraženým „100“ na jedné straně a „D101“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ojemda je indikován jako monoterapie k léčbě pacientů ve věku 6 měsíců a starších s pediatrickým gliomem nízkého stupně (LGG) s fúzí nebo přestavbou genu BRAF nebo mutací BRAF V600, u kterých došlo k progresi po jedné nebo více předchozích systémových léčbách (výběr pacientů na základě biomarkerů viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tovorafenibem má být zahájena a sledována kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Výběr pacientů

Před zahájením léčby tovorafenibem musí být u pacientů potvrzena fúze nebo přestavba genu BRAF nebo mutace BRAF V600 vyhodnocená pomocí zdravotnického prostředku pro *in vitro* diagnostiku (IVD) s označením CE v souladu s jeho určeným účelem. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, je třeba provést potvrzení fúze nebo přestavby genu BRAF nebo mutace BRAF V600 alternativním validovaným testem.

Dávkování

Doporučená dávka tovorafenibu na základě plochy povrchu těla (BSA) je 380 mg/m² jednou týdně. Maximální doporučená dávka je 600 mg jednou týdně (viz tabulka 1). Přípravek Ojemda může být podáván ve formě potahovaných tablet (viz tabulka 1) nebo perorální suspenze (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib o koncentraci 25 mg/ml ve formě prášku pro perorální suspenzi).

Doporučená dávka pro pacienty s BSA menší než 0,3 m² nebyla stanovena.

Tabulka 1: Doporučená dávka na základě plochy povrchu těla:

Plocha povrchu těla	Doporučená dávka (jednou týdně)
0,30–0,89 m ²	Viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib ve formě prášku pro perorální suspenzi
0,90–1,12 m ²	400 mg
1,13–1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Doba trvání léčby

Léčba tovorafenibem má pokračovat jednou týdně až do progresu onemocnění, ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud dojde k vynechání dávky po 3 dny nebo méně, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve a další dávka se má užít v plánovaný den.

Pokud dojde k vynechání dávky po více než 3 dny, je třeba danou dávku vynechat a další dávka se má užít v plánovaný den.

Mezi jednotlivými dávkami mají uběhnout minimálně 4 dny.

Zvracení

Pokud dojde ke zvracení ihned po užití dávky, má se dávka opakovat.

Úpravy dávky

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, přerušení léčby nebo ukončení léčby. Doporučená snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u tablet tovorafenibu uvádí tabulka 2.

Tabulka 2: Doporučená snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům

Plocha povrchu těla	První snížení dávky	Druhé snížení dávky
0,30–1,12 m ²	Podávejte perorální suspenzi jednou týdně (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib ve formě prášku pro perorální suspenzi)	Podávejte perorální suspenzi jednou týdně (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib ve formě prášku pro perorální suspenzi)
1,13–1,39 m ²	400 mg jednou týdně	Podávejte perorální suspenzi jednou týdně (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib ve formě prášku pro perorální suspenzi)
≥ 1,40 m ²	500 mg jednou týdně	400 mg jednou týdně

Doporučené úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům u tovorafenibu uvádí tabulka 3.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům

Závažnost nežádoucího účinku ^a	Úprava dávky ^b
<i>Krvácení a nádorovékrvácení</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Netolerovatelné, stupeň 2 • Stupeň 3 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.

<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt jakéhokoli stupně 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • Opakující se stupeň 4 	Trvalé ukončení léčby.
<i>Kožní toxicita, včetně fotosenzitivity</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Netolerovatelné, stupeň 2 • Stupeň 3 nebo 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<i>Příhody týkající se jater</i>	
AST nebo ALT stupně 3 <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin stupně 3 	Pozastavte podávání. <p>Pokud dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 2 nebo na základní hodnotu, pokračujte následujícím způsobem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pokud abnormality v laboratorních výsledcích vymizí během 8 dnů, pokračujte se stejnou dávkou. - Pokud abnormality v laboratorních výsledcích nevymizí během 8 dnů, pokračujte se sníženým dávkováním.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt jakéhokoli stupně 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženým dávkováním. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • Opakující se stupeň 4 	Trvalé ukončení léčby.
<i>Ostatní nežádoucí účinky</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Netolerovatelné, stupeň 2 • Stupeň 3 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte ukončení léčby.

^a Obecná terminologická kritéria National Cancer Institute definující nežádoucí účinky (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE), verze 5.0.

^b Doporučená snížení dávky viz tabulka 2.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu \leq horní hranice normálu [ULN] a hladina aspartátaminotransferázy [AST] $>$ ULN nebo bilirubinu $> 1\times$ až $1,5\times$ ULN a jakákoli hladina AST) se úprava dávky nedoporučuje. Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů se středně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu $> 1,5\times$ až $3\times$ ULN a jakákoli hladina AST) nebo těžce abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu $> 3\times$ ULN a jakákoli hladina AST) (viz bod 5.2). Pacienti se středně nebo těžce abnormálními jaterními funkčními testy mají být během léčby tovorafenibem pečlivě sledováni.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² vypočtená podle Schwartzovy rovnice nebo MDRD rovnice) se úprava dávky nedoporučuje. Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Klinické zkušenosti s podáváním tovorafenibu pediatrickým pacientům jsou omezené, zejména ve specifickém věkovém rozmezí 6 měsíců až 2 roky. Bezpečnost a účinnost tovorafenibu u dětí ve věku do 6 měsíců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ojemda je určen k perorálnímu podání.

Tablety se mají polykat celé a zapíjejí se vodou a nesmí se žvýkat, krájet ani drtit.

Přípravek Ojemda se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2) a má se užívat pravidelně v plánovanou dobu jednou týdně.

Přípravek Ojemda má být pediatrickým pacientům podáván pod dohledem dospělých.

Potahované tablety a prášek pro perorální suspenzi mohou být použity zaměnitelně (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib ve formě prášku pro perorální suspenzi). Pacientům, kteří nejsou schopni polykat nebo mají BSA menší než 0,9 m², má být podávána perorální suspenze (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib ve formě prášku pro perorální suspenzi).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nádorové krvácení

U pacientů léčených tovorafenibem byly velmi často hlášeny případy nádorového krvácení (zahrnuje termíny nádorové krvácení a intrakraniální nádorové krvácení) (viz bod 4.8). Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku nádorového krvácení během léčby tovorafenibem. Riziko nádorového krvácení může být zvýšené při současném používání antikoagulancií a antiagregační léčby. Je třeba pravidelně provádět sledování známek a příznaků krvácení a jejich hodnocení, jak je klinicky indikováno. Výskyt krvácivých příhod je třeba řešit přerušением nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Jiné krvácivé příhody

U pacientů užívajících tovorafenib byly velmi často hlášeny krvácivé příhody. Pokud dojde ke krvácení, pacienti mají být léčeni podle klinické indikace (viz bod 4.8). Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku krvácení během léčby tovorafenibem. Riziko krvácení může být zvýšené při současném používání antikoagulancií a antiagregační léčby. Je třeba pravidelně provádět sledování

známek a příznaků krvácení a jejich hodnocení dle klinických indikací. Výskyt krvácivých příhod je třeba řešit přerušением léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Účinky na růst

U pacientů léčených tovorafenibem bylo velmi často hlášeno zpomalení růstu (viz bod 4.8). Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku účinku na růst během léčby tovorafenibem. Před zahájením, pravidelně v průběhu a po ukončení léčby tovorafenibem je třeba provádět monitorování růstu a vývoje.

Příhody týkající se jater

U pacientů léčených tovorafenibem byly velmi často hlášeny příhody týkající se jater, konkrétně zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby tovorafenibem, 1 měsíc po jejím zahájení a pravidelně v jejím průběhu je třeba provádět monitorování jaterních funkčních testů včetně hladin AST, ALT a bilirubinu. Podle závažnosti má být léčba přerušena a po zlepšení se má pokračovat v užívání stejné nebo snížené dávky, nebo má být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2).

Kožní toxicita včetně fotosenzitivity

U pacientů léčených tovorafenibem byly velmi často hlášeny případy vyrážky včetně fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat s ohledem na výskyt nových nebo zhoršení stávajících kožních reakcí. Je-li to klinicky indikováno, je třeba zvážit konzultaci s dermatologem a zahájení podpůrné péče. Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku vzniku vyrážky a fotosenzitivity během léčby tovorafenibem. V průběhu léčby tovorafenibem se doporučuje použít preventivní opatření proti expozici ultrafialovému záření, jako je použití opalovacího krému (SPF \geq 50), slunečních brýlí a/nebo ochranného oděvu. Podle závažnosti nežádoucí reakce má být léčba přerušena a po zlepšení se má pokračovat v užívání stejné nebo snížené dávky, nebo má být léčba tovorafenibem trvale ukončena (viz body 4.2 a 4.8).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen a mužů

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku je třeba poskytnout vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a 28 dní po poslední dávce tovorafenibu používat účinnou nehormonální antikoncepci, jako je například bariérová metoda (viz body 4.5 a 4.6). Pacienti mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku musí během léčby tovorafenibem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce používat kondomy a jinou formu účinné antikoncepce (viz bod 4.6).

Nádory spojené s neurofibromatózou typu 1 (NF1)

Na základě neklinických údajů na modelech NF1 bez alterací genu BRAF může tovorafenib u pacientů s nádory spojenými s NF1 podporovat růst nádoru (viz bod 5.3). Před zahájením léčby tovorafenibem je třeba potvrdit důkazy alterace genu BRAF.

Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 100mg potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na tovorafenib

Tovorafenib je substrátem metabolizujícího enzymu CYP2C8.

Silné nebo středně silné inhibitory enzymu CYP2C8

Na základě mechanistického chápání eliminace tovorafenibu se předpokládá, že silné nebo středně silné inhibitory CYP2C8 zvyšují expozici tovorafenibu, což může zvyšovat riziko jeho nežádoucích účinků (viz bod 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tovorafenibu se silným nebo středně silným inhibitorem enzymu CYP2C8 (např. gemfibrozilem).

Silné nebo středně silné induktory enzymu CYP2C8

Na základě mechanistického chápání eliminace tovorafenibu se předpokládá, že silné nebo středně silné induktory CYP2C8 snižují expozici tovorafenibu, což může snižovat jeho účinek (viz bod 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tovorafenibu se silným nebo středně silným induktorem enzymu CYP2C8 (např. karbamazepinem).

Účinky tovorafenibu na jiné léčivé přípravky

Substráty enzymu CYP3A

Tovorafenib je induktor enzymu CYP3A. Očekává se, že současné podávání tovorafenibu snižuje expozici některých substrátů enzymu CYP3A, což může snížit účinek těchto substrátů (viz bod 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tovorafenibu s určitými substráty enzymu CYP3A (např. takrolimem), kde by minimální změny koncentrace mohly vést k závažným terapeutickým selháním. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba sledovat u pacientů možnou ztrátu účinnosti, pokud není v souhrnu údajů o přípravku pro substráty enzymu CYP3A doporučeno jinak.

Současné podávání tovorafenibu s hormonální antikoncepcí (substráty enzymu CYP3A) může způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce (viz body 4.4, 4.6 a 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání hormonální antikoncepce s tovorafenibem. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, musí být během souběžného podávání a po dobu 28 dnů po ukončení léčby tovorafenibem používána další účinná nehormonální metoda antikoncepce.

Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

Údaje získané *in vitro* naznačují, že tovorafenib může mít potenciál indukovat CYP1A2 a CYP2B6 a inhibovat CYP2C8, CYP2C9. Klinický význam těchto zjištění není znám. Pokud je tovorafenib podáván současně s léčivými přípravky metabolizovanými těmito enzymy, doporučuje se odpovídající sledování.

Substráty transportérů

Údaje získané *in vitro* data naznačují, že tovorafenib může mít potenciál inhibovat BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1, klinický význam těchto zjištění není znám. Pokud je tovorafenib podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, doporučuje se odpovídající sledování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen a mužů

U žen ve fertilním věku má být před zahájením léčby tovorafenibem proveden těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 28 dní po ukončení léčby tovorafenibem používat účinnou metodu antikoncepce. Tovorafenib může snižovat účinnost hormonální antikoncepce a je třeba používat účinnou nehormonální metodu antikoncepce, jako je například bariérová metoda (viz bod 4.5). Pacienti mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku musí během léčby tovorafenibem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce používat kondomy a účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání tovorafenibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Tovorafenib nemá být podáván těhotným ženám, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží možné riziko pro plod. Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod. Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání tovorafenibu, má být informována o možném nebezpečí pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tovorafenib vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit, proto má být kojení v průběhu léčby tovorafenibem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích tovorafenibu na fertilitu u lidí. Na základě zjištění u zvířat může tovorafenib u samců a samic v reprodukčním věku ovlivnit fertilitu a tato změna nemusí být reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tovorafenib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při posuzování schopnosti pacienta vykonávat úkoly vyžadující úsudek, motorické nebo kognitivní funkce je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků tovorafenibu. Pacienti mají být informováni o potenciálu tovorafenibu způsobovat únavu, která může tyto aktivity ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil tovorafenibu je založen na souhrnných údajích u 137 pacientů ve věku 6 měsíců a starších s relabujícím nebo refrakterním pediatrickým LGG s alterací genu BRAF v jedné klinické studii (FIREFLY-1, rameno 1 a 2). Medián trvání léčby byl 22,5 měsíce (rozmezí 0,7 až 32,1 měsíce). Charakteristika populace s ohledem na bezpečnost zahrnovala pacienty s mediánem věku 9 let (rozmezí 1 až 24 let); 3 (2 %) pacienti byli ve věku 6 měsíců až < 2 roky, 93 (68 %) pacientů bylo ve věku 2 roky až < 12 let a 41 (30 %) pacientů bylo ve věku > 12 let.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léku podle jednotlivých preferovaných termínů MedDRA byly změny barvy vlasů (77,4 %), zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi (62,0 %), únava (60,6 %), anémie (60,6 %), zvracení (56,2 %), hypofosfatemie (52,6 %), bolest hlavy (52,6 %), makulopapulózní vyrážka (50,4 %), pyrexie (46,7 %), růstová retardace (43,1 %), suchá kůže (40,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (38,0 %), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi (38,0%), nauzea (37,2 %), zácpa (36,5%), infekce horních cest dýchacích (35,8 %), akneiformní dermatitida (34,3 %), epistaxe (32,1 %) a paronychium (29,9 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky léku byla růstová retardace (6,6 %), zvracení (6,6 %) a nádorové krvácení (5,1 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky tovorafenibu u > 5 % pacientů byla makulopapulózní vyrážka (5,1 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby tovorafenibem u > 5 % pacientů byly pyrexie (13,9 %), makulopapulózní vyrážka (10,2 %), zvracení (10,2 %), únava (5,8 %), nauzea (5,1 %), bolest hlavy (5,1 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (5,1 %).

Nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby tovorafenibem u více než jednoho pacienta, byly růstová retardace (2,9 %) a nádorové krvácení (2,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených tovorafenibem v monoterapii v rámci studie FIREFLY-1 (n = 137) uvádí tabulka 4. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů s LGG ve studii FIREFLY-1 (n = 137)

Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích, paronychium, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Anémie ^a
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypalbuminemie, hyponatremie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	
Časté	Blefaritida, suché oči
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hemoragie ^b , nádorové krvácení ^c , zrudnutí
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha ^d , stomatitida ^e , průjem ^f
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Vyrážka ^g , změny barvy vlasů, suchá kůže ^h , akneiformní dermatitida ⁱ , pruritus, kožní diskolorace ^j , alopecie, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Růstová retardace ^k , bolest v končetinách, myalgie, artralgie
Celkové poruchy	
Velmi časté	Únava, pyrexie, edém ^l
Vyšetření	
Velmi časté	Snížená hladina fosforu v krvi ^m , zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížený počet lymfocytů, zvýšení bilirubinu v krvi, snížený počet leukocytů
Časté	Eosinofilie
^a Zahrnuje termín snížená hladina hemoglobinu ^b Zahrnuje termíny epistaxe, kontuze, krvácení z dásně, hematoma, petechie, gastrointestinální krvácení, hemateméza, hematochezie, krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu, purpura, subdurální krvácení, vaginální krvácení. ^c Zahrnuje termíny nádorové krvácení a intrakraniální nádorové krvácení. ^d Zahrnuje termín bolest horní poloviny břicha. ^e Zahrnuje termíny aftózní vřed, vředy v ústech, cheilitida, angulární cheilitida, vředy na rtu. ^f Zahrnuje termín enterokolitida. ^g Zahrnuje termíny makulopapulózní vyrážka, ekzém, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, dermatitida, polékový kožní výsev, exfoliace kůže, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka, makulózní vyrážka, svědící vyrážka, erythema multiforme, vezikulózní vyrážka. ^h Zahrnuje termíny rozpraskané rty, suché rty, xerodermie.	

ⁱ Zahrnuje termín akné.

^j Zahrnuje termíny kožní depigmentace, kožní hyperpigmentace, kožní hypopigmentace, melanocytární névus.

^k Zahrnuje termín selhání růstu.

^l Zahrnuje termíny edém obličeje, otok obličeje, periorbitální edém, otok oka, periferní edém, periferní otok, edém rtu, vulvální edém.

^m Zahrnuje termín hypofosfatemie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nádorové krvácení (ITH)

Ve studii FIREFLY-1 bylo nádorové krvácení (zahrnuje termíny nádorové krvácení a intrakraniální nádorové krvácení) pozorováno u 13,9 % pacientů; 3,6 % pacientů hlásilo příhody stupně ≥ 3 ; 0,7 % pacientů hlásilo příhodu stupně 5. Tovorafenib byl trvale vysazen v důsledku příhod ITH u 2,9 % pacientů. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 239,2 dne (medián: 206 dnů; rozmezí: 23–671 dnů) a průměrná doba trvání počátečního výskytu ITH byla 30,8 dne (medián: 19,5 dne; rozmezí: 1 den až 88 dnů).

Jiné krvácivé příhody

Ve studii FIREFLY-1 byly jiné krvácivé příhody pozorovány u 40,1 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 2,2 %. Nejčastější krvácivá příhoda (epistaxe) byla hlášena u 32,1 % pacientů a většina těchto případů byla stupně 1; u jednoho pacienta se vyskytla epistaxe stupně 3. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 124,5 dne (medián: 77 dnů; rozmezí: 4–617 dnů) a průměrná doba trvání počátečního výskytu krvácení byla 78,1 dne (medián: 9 dnů; rozmezí: 1 den – 428 dnů).

Zpomalení růstu

Pacienti léčení tovorafenibem po dobu až 24 měsíců vykazovali snížení Z-skóre pro výšku oproti výchozím hodnotám ve srovnání s normativními údaji odpovídajícími věku a pohlaví, přestože u dětí s pediatrickým LGG lze očekávat, že u nich dojde ke změně rychlosti růstu ve srovnání s dětmi bez maligního nádoru. Ve studii FIREFLY-1 bylo zpomalení růstu hlášeno u 44,5 % pacientů ve věku 18 let nebo mladších. Zpomalení růstu vedlo k přerušení léčby u 5,1 % pacientů a ke snížení dávky u 2,2 % pacientů. U pacientů, u nichž došlo ke zpomalení růstu a kterým byly pořízeny rentgenové snímky rukou za účelem posouzení kostního věku, nebyly zjištěny žádné známky předčasného uzavření epifyzárních růstových plotének ani urychlení kostního věku. Zpomalení růstu vedlo k trvalému ukončení léčby u 2,9 % pacientů. Pacienti sledovaní po přerušení léčby tovorafenibem vykazovali obnovení rychlosti růstu a zvýšení Z-skóre.

Příhody týkající se jater

Ve studii FIREFLY-1 bylo u 24,8 % pacientů užívajících tovorafenib hlášeno zvýšení hladiny ALT. U 38 % pacientů užívajících tovorafenib došlo ke zvýšení hladiny AST. Zvýšení hladin ALT a AST stupně ≥ 3 bylo pozorováno u 5,8 %, resp. 2,9 % pacientů. Navíc bylo u 14,6 % pacientů hlášeno zvýšení hladiny bilirubinu. Průměrná doba do nástupu zvýšené hladiny ALT byla 215,3 dne (rozmezí: 1–672 dnů), do nástupu zvýšené hladiny AST byla 123,4 dne (rozmezí: 12–813 dnů) a do nástupu zvýšené hladiny bilirubinu byla 79,6 dne (rozmezí: 13–645 dnů). Zvýšení hladiny ALT vedoucí k přerušení léčby se vyskytlo u 5,1 % pacientů a ke snížení dávky došlo u 1,5 % pacientů. Zvýšení hladiny AST vedoucí k přerušení léčby se vyskytlo u 2,9 % pacientů a ke snížení dávky došlo u 0,7 % pacientů. Zvýšení hladiny bilirubinu vedoucí k přerušení léčby se vyskytlo u 0,7 % pacientů, přičemž u žádného pacienta nebylo nutné dávku snižovat.

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

Ve studii FIREFLY-1 hlásilo 62 % pacientů zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy (creatine phosphokinase - CPK) v krvi. Celkem 12,4 % pacientů hlásilo příhody stupně ≥ 3 . Všechny příhody byly nezávažné. Z těch, kteří hlásili zvýšení hladiny CPK, většina (61,2 %) hlásila zvýšení během prvních 4 týdnů od zahájení léčby tovorafenibem. U některých pacientů došlo k více epizodám. Zvýšení hladiny CPK vedlo u 3,6 % pacientů k přerušení léčby. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 98,5 dne (medián: 29 dnů; rozmezí: 4 až 701 dnů). Průměrná doba trvání počátečního výskytu příhody byla 238,4 dne (medián: 122 dnů; rozmezí: 8 dnů – 926 dnů).

Anémie

Ve studii FIREFLY-1 byla u 61,3 % pacientů hlášena anémie. Celkem 13,1 % pacientů hlásilo příhody anémie stupně ≥ 3 . Většina těchto pacientů (54,8 %) hlásila příhodu anémie do 60 dnů od zahájení léčby tovorafenibem. U jednoho pacienta došlo k závažné příhodě. U žádného pacienta nebyla kvůli anémii léčba ukončena; 2,2 % pacientů hlásilo anémii, která vyžadovala přerušeni léčby nebo úpravu dávky. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 107,4 dne (medián: 57 dnů; rozmezí: 8 dnů – 737 dnů). Průměrná doba trvání počátečního výskytu anémie byla 207,1 dne (medián 89,5 dne; rozmezí: 1 den – 826 dnů).

Kožní toxicita včetně fotosenzitivity

Ve studii FIREFLY-1 se vyrážka vyskytla u 83,2 % pacientů. Většina příhod byla mírná, přičemž příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 12,4 % pacientů. Vyrážka měla za následek přerušeni léčby u 16,1 % pacientů a snížení dávky u 8,8 % pacientů a 1 (0,7 %) pacient kvůli svědící vyrážce ukončil léčbu. Průměrná doba do nástupu vyrážky od zahájení léčby tovorafenibem byla 87,6 dne (medián: 14,5 dne; rozmezí: 1 den – 617 dnů) a průměrná doba trvání počátečního výskytu vyrážky byla 103 dnů (medián: 43 dnů; rozmezí: 1 den – 777 dnů). Fotosenzitivita se vyskytla u 14,6 % pacientů, včetně jedné příhody stupně 3 u jednoho pacienta (0,7 %), a vedla u jednoho pacienta (0,7 %) k přerušeni léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Údaje o předávkování tovorafenibu nejsou k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba tovorafenib vysadit a pacientovi má být poskytnuta podpůrná léčba s odpovídajícím sledováním podle potřeby. Vzhledem k tomu, že se tovorafenib vysoce váže na plazmatické proteiny, je pravděpodobné, že hemodialýza bude při léčbě předávkování tovorafenibem neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, inhibitory B-Raf serin-threoninové kinázy (RAF), ATC kód: L01EC04

Mechanismus účinku

Tovorafenib proniká do centrálního nervového systému (CNS) a je selektivním malomolekulárním inhibítozem II. typu inhibujícím RAF kinázy s mutací BRAF V600E, divokého typu (wild type) BRAF a divokého typu CRAF kinázy, včetně monomerů a dimerů RAF a fúze BRAF, potlačující aktivaci dráhy mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) (viz bod 5.3).

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

Při doporučené dávce tovorafenibu 380 mg/m² perorálně jednou týdně (maximálně 600 mg) nebylo pozorováno průměrné prodloužení QT intervalu o > 20 milisekund.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tovorafenibu byla hodnocena u pacientů ve věku 6 měsíců a starších v multicentrické otevřené jednoramenné klinické studii (FIREFLY-1 [rameno 1]). Vhodní pacienti (n = 76) ve věku od 6 měsíců do 25 let museli vykazovat relabující nebo refrakterní pediatrický gliom nízkého stupně malignity (LGG) s aktivující alterací genu BRAF na základě testování v místních laboratořích. U pacientů se také vyžadovalo, aby měli alespoň jednu měřitelnou lézi podle kritérií RANO 2010. Všichni pacienti podstoupili alespoň jednu linii předchozí systémové léčby a měli zdokumentovaný důkaz radiografické progresse. Pacienti s nádory vykazujícími další aktivující molekulární změny (např. mutace IDH1/2, mutace FGFR) nebo pacienti se známou diagnózou nebo s podezřením na diagnózu neurofibromatózy typu 1 (NF1) byli vyloučeni. Pacienti užívali tovorafenib v dávce přibližně 420 mg/m² perorálně jednou týdně (rozmezí: 290 až 476 mg/m²; 0,76 až 1,25násobek doporučené dávky) na základě plochy povrchu těla s maximální dávkou 600 mg až do progresse onemocnění, ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity.

Vyšetření nádoru bylo prováděno každých 12 týdnů.

Hlavními cílovými parametry účinnosti byly celková míra odpovědi (overall response rate - ORR) pacientů hodnocená nezávislým hodnocením na základě kritérií RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma) jako primární cílový parametr a RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma). Dalšími měřítky účinnosti byla doba trvání léčebné odpovědi, doba do dosažení léčebné odpovědi, ORR a přežití bez progresse (PFS) podle nezávislého přezkumu na základě kritérií RANO-LGG (2011).

Medián věku byl 8,5 roku (rozmezí: 2 až 21 let); 14 pacientů bylo mladších 6 let, 42 mezi 6 a 12 lety, 15 mezi 12 a 16 lety a 6 pacientů starších 16 let a mladších 25 let; 53 % byli chlapci; 61 % byli běloši a 93 % mělo Karnofského/Lanského výkonnostní skóre 80 až 100. Pacienti podstoupili předchozí systémové léčebné režimy – medián počtu 3 (rozmezí: 1 až 9), zahrnující 22 % s 1 předchozím systémovým léčebným režimem, 26 % se 2 předchozími systémovými léčebnými režimy, 21 % se 3 předchozími systémovými léčebnými režimy a 30 % s > 3 předchozími systémovými léčebnými režimy. Nejčastější předchozí systémovou léčbou byly chemoterapeutické režimy (karboplatina a vinkristin). Celkem 46 pacientů (60 %) bylo dříve léčeno inhibitory MAP kinázové dráhy. Nejčastějšími lokacemi nádorů byly zraková dráha (51 %), hluboké středočárové struktury (12 %), mozkový kmen (8 %), mozeček (7 %) a mozková hemisféra (5 %). Fúzi nebo přestavbu genu BRAF vykazovalo 63 pacientů (83 %) a 13 pacientů (17 %) vykazovalo mutaci V600.

Medián trvání léčby byl 23,7 měsíce (rozmezí: 0,7 až 32,1 měsíce).

Podle protokolu mohli pacienti dle uvážení zkoušejícího po dokončení 26 cyklů léčby/24 měsíců léčby zahájit přerušování léčby: u 43 % (33/76) pacientů byla léčba přerušena, 14 % (11/76) pacientů pokračovalo s léčbou. Z pacientů, u kterých byla léčba přerušena, byli 3 pacienti (9,1 %) po klinickém nebo radiografickém průkazu progresse onemocnění znovu léčeni tovorafenibem.

Na základě kritérií RANO-HGG podle nezávislého hodnocení 69 hodnotitelných pacientů byla ORR 71,0 % (58,8; 81,3; 95% CI), přičemž 23,2 % pacientů dosáhlo kompletní odpovědi; 47,8 % částečné odpovědi a 21,7 % stabilního onemocnění. Medián doby trvání odpovědi byl 19,7 měsíců (95% CI: 13,7; NE [not estimable – nelze odhadnout]).

Výsledky účinnosti na základě RAPNO-LGG jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti na základě nezávislého přezkumu v rámci studie FIREFLY-1 (rameno 1)

Parametr účinnosti	RAPNO–LGG N = 76*
Celková míra odpovědi	
ORR (CR + PR + MR), 95% CI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Nejlepší celková odpověď	
Kompletní odpověď (CR), n (%)	0 (0)
Parciální odpověď (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Malá odpověď (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progresivní onemocnění (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Doba trvání léčebné odpovědi (Duration of Response - DoR)	
N = 40	
Medián (95% CI) ^b , měsíce	18,0 (12,0; 22,8)
Míra DoR po ≥ 12 měsících (95% CI) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Míra DoR po ≥ 24 měsících (95% CI) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Zkratky: RAPNO–LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma (posouzení odpovědi v pediatričké neuroonkologii pro gliom nízkého stupně malignity); CI = interval spolehlivosti.

*Alespoň jedna měřitelná léze podle příslušných zobrazovacích kritérií na začátku léčby na základě kritérií RAPNO–LGG.

^aNa základě Clopperova-Pearsonova exaktního intervalu spolehlivosti.

^bNa základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studie FIREFLY-2 s přípravkem Ojemda u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě pediatrického gliomu nízkého stupně malignity (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2) do července 2030.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry tovorafenibu jsou uvedeny jako průměrná hodnota (CV%), pokud není uvedeno jinak. Na základě populačního PK modelu je maximální koncentrace tovorafenibu v ustáleném stavu (C_{max}) 6,9 µg/ml (23 %) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) je 508 µg.h/ml (31 %). Doba do dosažení rovnovážného stavu tovorafenibu je 12 dní (33 %). Expozice tovorafenibu se zvyšuje úměrně dávce. Nedochozí k žádné klinicky významné kumulaci tovorafenibu.

Absorpce

Na základě klinické studie u zdravých dobrovolníků je medián (minimum, maximum) doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace po podání jednorázové dávky tablet nebo perorální suspenze (t_{\max}) 3 hodiny (1,5, 4 hodiny).

Účinek jídla

Na základě klinické studie u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v C_{\max} a AUC tovorafenibu po podání tablet s jídlem s vysokým obsahem tuku (celkem přibližně 859 kalorií, 54 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno, ale čas t_{\max} byl zpožděn na 6,5 hodiny.

Distribuce

Na základě populačního PK modelu je zdánlivý distribuční objem tovorafenibu 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenib se *in vitro* váže na bílkoviny v lidské plazmě z 97,5 %. Tovorafenib se vysoce váže na albumin ($\approx 95 \%$) a mírně se váže na alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG) ($\approx 42 \%$).

Biotransformace

Tovorafenib je *in vitro* primárně metabolizován aldehydoxidázou a enzymem CYP2C8. Enzymy CYP3A, CYP2C9 a CYP2C19 metabolizují tovorafenib v malém rozsahu.

Studie lékových interakcí

Studie in vitro

Enzymy CYP450: Tovorafenib potenciálně v klinicky relevantních koncentracích inhibuje enzymy CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A, ale neinhubuje enzymy CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6. Tovorafenib potenciálně v klinicky relevantních koncentracích indukuje enzymy CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP2C19.

Transportní systémy: Tovorafenib není substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), P-glykoproteinu (P-gp), OATP1B1 a OATP1B3. Tovorafenib nebyl hodnocen jako substrát OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K a OCT2. Tovorafenib v klinicky relevantních koncentracích potenciálně inhibuje BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1.

Eliminace

Na základě populačního PK modelu je terminální poločas tovorafenibu přibližně 56 hodin (33 %) a zdánlivá clearance je $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Na základě klinické studie u zdravých dobrovolníků bylo po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného tovorafenibu 66,1 % celkové radioaktivně značené dávky nalezeno ve stolici (8,6 % nezměněno) a 28,7 % dávky bylo nalezeno v moči (0,2 % nezměněno).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Na základě populačního PK modelu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tovorafenibu v závislosti na věku (rozmezí: 1 rok až 94 let). Hodnoty C_{\max} a AUC u pediatrických pacientů ve věku 11 měsíců až 17 let byly v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých, kterým byla podávána stejná dávka na plochu povrchu těla.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě populačního PK modelu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly týkající se tovorafenibu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vypočtené Schwartzovou rovnicí nebo MDRD rovnicí). Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Pacienti s poruchou funkce jater

Na základě populačního PK modelu z farmakokinetických dat získaných z klinických studií nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly týkající se tovorafenibu u pacientů s lehkou až středně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu \leq horní hranice normálu [ULN] a hladina aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN nebo bilirubinu $> 1 \times$ až $1,5 \times$ ULN a jakákoliv hladina AST). Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů se středně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a jakákoliv hladina AST) nebo těžce abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako celková hladina bilirubinu $> 3 \times$ ULN a jakákoliv hladina AST) (viz bod 4.2).

Rasa

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tovorafenibu na základě rasy (běloši, černoši, Asijci).

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tovorafenibu na základě pohlaví.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Expozice tovorafenibu je u pediatrických pacientů spojena se snížením Z-skóre výšky pro věk. V průběhu léčby tovorafenibem přetrvává riziko snížené výšky pro daný věk. Vyšší expozice tovorafenibu byla spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků jako je kožní vyrážka a zvýšené hladiny jaterních enzymů (AST a ALT) (viz bod 4.8). Vztah expozice–odpověď pro celkovou míru odpovědi na základě RAPNO–LGG nebyl v rozmezí dávek 290 až 476 mg/m^2 ($0,76$ až $1,25$ násobek doporučené dávky) klinicky významný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

In vitro tovorafenib v klinicky relevantních koncentracích zvýšil fosforylaci kinázy regulované extracelulárním signálem (extracellular signal regulated kinase – ERK) v buňkách s neurofibromatózou typu 1 se ztrátou funkce (neurofibromatosis Type 1 loss of function - NF1-LOF), což naznačuje spíše aktivaci než inhibici dráhy MAP kinázy. U geneticky modifikovaného myšního modelu plexiformního neurofibromu s NF1 bez alterace genu BRAF neměl tovorafenib protinádorovou aktivitu (viz bod 4.4). A přestože nešlo o statisticky významný jev, bylo zaznamenáno zvýšení objemu nádoru u 2/12 myší (přibližně 17 %).

V buňkách HEK293 transfekovaných hERG byl hERG kanál inhibován, což naznačuje potenciál pro prodloužení QT intervalu. Poloviční maximální inhibiční koncentrace byla 8,9 μmol , což je 32krát více než klinická plazmatická koncentrace nevázané látky u dospělých.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Tovorafenib nevykazoval kancerogenitu ve 26týdenní (nebo 6měsíční) studii u transgenních myší při expozicích přibližně 0,6krát vyšších, než je expozice u člověka (AUC) při doporučené dávce u člověka. Na základě studií *in vitro* a *in vivo* není tovorafenib při klinicky relevantních expozicích považován za genotoxický.

V předběžné studii embryofetálního vývoje u potkanů byla při hladinách expozice nižších než doporučená dávka u lidí u všech samic pozorována celková ztráta vrhu v důsledku časně resorpce. To

vedlo k tomu, že k dalšímu vyšetření nebyl k dispozici žádný plod, a vysvětluje to absenci dalších vývojových studií (pivovní studie embryofetálního vývoje a prenatalní a postnatalní vývojová studie). Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u samic potkanů snížil tovorafenib počet těhotenství, žlutých tělísek a živých embryí a zároveň vedl ke zvýšeným postimplantačním ztrátám při dávkách, které jsou přibližně 0,8krát nižší než expozice u člověka při doporučené dávce na základě AUC.

V toxikologických studiích s opakovanou dávkou u potkanů, které trvaly až 3 měsíce, zahrnovaly nálezy v souvislosti s tovorafenibem u samic potkanů reverzibilní zvýšení tloušťky vaginální sliznice, zvýšení velikosti a/nebo počtu krvácivých tělísek a krvácení a ireverzibilní cystické folikuly, snížení počtu žlutých tělísek a hyperplazie intersticiálních buněk ve vaječnicích pozorované při dávkách přibližně 0,4krát vyšších, než je expozice u člověka při doporučené dávce založené na AUC. U samců potkanů snížil tovorafenib hmotnost nadvarlete a varlat, což korelovalo s reverzibilní tubulární degenerací/atrofií varlat, a snížil množství epididymálního spermatu při podávání dávek přibližně 0,3krát vyšších, než je expozice u člověka při doporučené dávce na základě AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kopovidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ojemda je dodáván v blistrech z PCTFE laminovaným mezi polyvinylchloridem (PVC) a hliníkovou fólií, které obsahují 4, 5 nebo 6 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 16, 20 nebo 24 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paříž
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ojemda 25 mg/ml prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička přípravku Ojemda obsahuje 300 mg tovorafenibu. Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička 12 ml perorální suspenze tovorafenibu o koncentraci 25 mg/ml. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ojemda je indikován jako monoterapie k léčbě pacientů ve věku 6 měsíců a starších s pediatrickým gliomem nízkého stupně (LGG) s fúzí nebo přestavbou genu BRAF nebo mutací BRAF V600, u kterých došlo k progresi po jedné nebo více předchozích systémových léčbách (výběr pacientů na základě biomarkerů viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tovorafenibem má být zahájena a sledována kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Výběr pacientů

Před zahájením léčby tovorafenibem musí být u pacientů potvrzena fúze nebo přestavba genu BRAF nebo mutace BRAF V600 vyhodnocená pomocí zdravotnického prostředku pro *in vitro* diagnostiku (IVD) s označením CE v souladu s jeho určeným účelem. Pokud není IVD s označením CE k dispozici, je třeba provést potvrzení fúze nebo přestavby genu BRAF nebo mutace BRAF V600 alternativním validovaným testem.

Dávkování

Doporučená dávka tovorafenibu na základě plochy povrchu těla (BSA) je 380 mg/m² jednou týdně. Maximální doporučená dávka je 600 mg jednou týdně (viz tabulka 1).

Přípravek Ojemda může být podáván ve formě perorální suspenze (viz tabulka 1) nebo ve formě potahovaných tablet (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib o síle 100 mg ve formě potahovaných tablet).

Doporučená dávka pro pacienty s BSA menší než 0,3 m² nebyla stanovena.

Tabulka 1: Doporučená dávka na základě plochy povrchu těla:

Plocha povrchu těla	Objem dávky*	Doporučená dávka (jednou týdně)
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

*Maximální dávka v lahvičce je 300 mg (12 ml).

Doba trvání léčby

Léčba tovorafenibem má pokračovat jednou týdně až do progresu onemocnění, ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity.

Vynechané nebo opožděné dávky

Pokud dojde k vynechání dávky po 3 dny nebo méně, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve a další dávka se má užít v plánovaný den.

Pokud dojde k vynechání dávky po více než 3 dny, je třeba danou dávku vynechat a další dávka se má užít v plánovaný den.

Mezi jednotlivými dávkami mají uběhnout minimálně 4 dny.

Zvracení

Pokud dojde ke zvracení ihned po užití dávky, má se dávka opakovat.

Úpravy dávky

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, přerušování léčby nebo ukončení léčby. Doporučená snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u perorální suspenze tovorafenibu uvádí tabulka 2.

Tabulka 2: Doporučená snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům

Plocha povrchu těla	První snížení dávky		Druhé snížení dávky	
	Objem	Dávka	Objem	Dávka
0,30–0,35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36–0,42 m ²	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0,43–0,48 m ²	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0,49–0,54 m ²	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0,55–0,63 m ²	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0,64–0,77 m ²	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0,78–0,83 m ²	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0,84–0,89 m ²	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg
0,90–1,05 m ²	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1,06–1,25 m ²	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1,26–1,39 m ²	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥ 1,40 m ²	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

Doporučené úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům u tovorafenibu uvádí tabulka 3.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávky kvůli nežádoucím účinkům

Závažnost nežádoucího účinku ^a	Úprava dávky ^b
<i>Krvácení a nádorové krvácení</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Netolerovatelné, stupeň 2 • Stupeň 3 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt jakéhokoli stupně 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • Opakující se stupeň 4 	Trvalé ukončení léčby.
<i>Kožní toxicita, včetně fotosenzitivity</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Netolerovatelné, stupeň 2 • Stupeň 3 nebo 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou.

	- Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<i>Příhody týkající se jater</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • AST nebo ALT stupně 3 • Bilirubin stupně 3 	Pozastavte podávání. Pokud dojde ke zlepšení na stupeň ≤ 2 nebo na základní hodnotu, pokračujte následujícím způsobem: <ul style="list-style-type: none"> - Pokud abnormality v laboratorních výsledcích vymizí během 8 dnů, pokračujte se stejnou dávkou. - Pokud abnormality v laboratorních výsledcích nevymizí během 8 dnů, pokračujte se sníženým dávkováním.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt jakéhokoli stupně 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženým dávkováním. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • Opakující se stupeň 4 	Trvalé ukončení léčby.
<i>Ostatní nežádoucí účinky</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Netolerovatelné, stupeň 2 • Stupeň 3 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte trvalé ukončení léčby.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 4 	Pozastavte podávání. <ul style="list-style-type: none"> - Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0–1, pokračujte se sníženou dávkou. - Pokud nedojde ke zlepšení, zvažte ukončení léčby.

^a Obecná terminologická kritéria National Cancer Institute definující nežádoucí účinky (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE), verze 5.0.

^b Doporučená snížení dávky viz tabulka 2.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s mírně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu \leq horní hranice normálu [ULN] a hladina aspartátaminotransferázy [AST] $>$ ULN nebo bilirubinu $>$ $1 \times$ až $1,5 \times$ ULN a jakákoli hladina AST) se úprava dávky nedoporučuje. Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů se středně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu $>$ $1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a jakákoli hladina AST) nebo těžce abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu $>$ $3 \times$ ULN a jakákoli hladina AST) (viz bod 5.2). Pacienti se středně nebo těžce abnormálními jaterními funkčními testy mají být během léčby tovorafenibem pečlivě sledováni.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² vypočtená podle Schwartzovy rovnice nebo MDRD rovnice) se úprava dávky nedoporučuje. Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Klinické zkušenosti s podáváním tovorafenibu pediatrickým pacientům jsou omezené, zejména ve specifickém věkovém rozmezí 6 měsíců až 2 roky. Bezpečnost a účinnost tovorafenibu u dětí ve věku do 6 měsíců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ojemda je určen k perorálnímu podání.

Pokud pacient není schopen polykat a má nazogastrickou sondu *in situ*, lze prášek pro perorální suspenzi podávat sondou (viz bod 6.6).

Přípravek Ojemda se může užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2) a má se užívat pravidelně v plánovanou dobu jednou týdně.

Přípravek Ojemda má být pediatrickým pacientům podáván pod dohledem dospělých.

Přípravek Ojemda ve formě prášku pro perorální suspenzi musí být před podáním rekonstituován (viz bod 6.6). Před prvním použitím perorální suspenze mají být ošetřovatelé (a případně pacienti) poučeni o správné přípravě, dávkování a podávání přípravku Ojemda.

Podrobné pokyny k přípravě a podávání prášku pro perorální suspenzi jsou uvedeny v bodě 6.6 a na konci příbalové informace.

Prášek pro perorální suspenzi a potahované tablety mohou být použity zaměnitelně (viz souhrn údajů o přípravku pro tovorafenib o síle 100 mg ve formě potahovaných tablet). Pacientům, kteří nejsou schopni polykat nebo mají BSA menší než 0,9 m², má být podávána perorální suspenze.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nádorové krvácení

U pacientů léčených tovorafenibem byly velmi často hlášeny případy nádorového krvácení (zahrnuje termíny nádorové krvácení a intrakraniální nádorové krvácení) (viz bod 4.8). Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku nádorového krvácení během léčby tovorafenibem. Riziko nádorového krvácení může být zvýšené při současném používání antikoagulancií a antiagregační léčby. Je třeba pravidelně provádět sledování známek a příznaků krvácení a jejich hodnocení, jak je klinicky indikováno. Výskyt krvácivých příhod je třeba řešit přerušением nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Jiné krvácivé příhody

U pacientů užívajících tovorafenib byly velmi často hlášeny krvácivé příhody. Pokud dojde ke krvácení, pacienti mají být léčeni podle klinické indikace (viz bod 4.8). Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku krvácení během léčby tovorafenibem. Riziko krvácení může být zvýšené při současném používání antikoagulancií a antiagregační léčby. Je třeba pravidelně provádět sledování známek a příznaků krvácení a jejich hodnocení dle klinických indikací. Výskyt krvácivých příhod je třeba řešit přerušением léčby, snížením dávky nebo ukončením léčby (viz bod 4.2).

Účinky na růst

U pacientů léčených tovorafenibem bylo velmi často hlášeno zpomalení růstu (viz bod 4.8). Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku účinku na růst během léčby tovorafenibem. Před zahájením, pravidelně v průběhu a po ukončení léčby tovorafenibem je třeba provádět monitorování růstu a vývoje.

Příhody týkající se jater

U pacientů léčených tovorafenibem byly velmi často hlášeny příhody týkající se jater, konkrétně zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubinu (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby tovorafenibem, 1 měsíc po jejím zahájení a pravidelně v jejím průběhu je třeba provádět monitorování jaterních funkčních testů včetně hladin AST, ALT a bilirubinu. Podle závažnosti má být léčba přerušena a po zlepšení se má pokračovat v užívání stejné nebo snížené dávky, nebo má být léčba trvale ukončena (viz bod 4.2).

Kožní toxicita včetně fotosenzitivity

U pacientů léčených tovorafenibem byly velmi často hlášeny případy vyrážky včetně fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat s ohledem na výskyt nových nebo zhoršení stávajících kožních reakcí. Je-li to klinicky indikováno, je třeba zvážit konzultaci s dermatologem a zahájení podpůrné péče. Pacienti a ošetřovatelé mají být informováni o riziku vzniku vyrážky a fotosenzitivity během léčby tovorafenibem. V průběhu léčby tovorafenibem se doporučuje použít preventivní opatření proti expozici ultrafialovému záření, jako je použití opalovacího krému (SPF \geq 50), slunečních brýlí a/nebo ochranného oděvu. Podle závažnosti má být léčba přerušena a po zlepšení se má pokračovat v užívání stejné nebo snížené dávky, nebo má být léčba tovorafenibem trvale ukončena (viz body 4.2 a 4.8).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen a mužů

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku je třeba poskytnout vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a 28 dní po poslední dávce tovorafenibu používat účinnou nehormonální antikoncepci, jako je například bariérová metoda (viz body 4.5 a 4.6). Pacienti mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku musí během léčby tovorafenibem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce používat kondomy a jinou formu účinné antikoncepce (viz bod 4.6).

Nádory spojené s neurofibromatózou typu 1 (NF1)

Na základě neklinických údajů na modelech NF1 bez alterací genu BRAF může tovorafenib u pacientů s nádory spojenými s NF1 podporovat růst nádoru (viz bod 5.3). Před zahájením léčby tovorafenibem je třeba potvrdit důkazalterace genu BRAF.

Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na tovorafenib

Tovorafenib je substrátem metabolizujícího enzymu CYP2C8.

Silné nebo středně silné inhibitory enzymu CYP2C8

Na základě mechanistického chápání eliminace tovorafenibu se předpokládá, že silné nebo středně silné inhibitory CYP2C8 zvyšují expozici tovorafenibu, což může zvyšovat riziko jeho nežádoucích účinků (viz bod 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tovorafenibu se silným nebo středně silným inhibitorem enzymu CYP2C8 (např. gemfibrozilem).

Silné nebo středně silné induktory enzymu CYP2C8

Na základě mechanistického chápání eliminace tovorafenibu se předpokládá, že silné nebo středně silné induktory CYP2C8 snižují expozici tovorafenibu, což může snižovat jeho účinek (viz bod 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tovorafenibu se silným nebo středně silným induktorem enzymu CYP2C8 (např. karbamazepinem).

Účinky tovorafenibu na jiné léčivé přípravky

Substráty enzymu CYP3A

Tovorafenib je induktor enzymu CYP3A. Očekává se, že současné podávání tovorafenibu snižuje expozici některých substrátů enzymu CYP3A, což může snížit účinek těchto substrátů (viz bod 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání tovorafenibu s určitými substráty enzymu CYP3A (např. takrolimem), kde by minimální změny koncentrace mohly vést k závažným terapeutickým selháním. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba sledovat u pacientů možnou ztrátu účinnosti, pokud není v souhrnu údajů o přípravku pro substráty enzymu CYP3A doporučeno jinak.

Současné podávání tovorafenibu s hormonální antikoncepcí (substráty enzymu CYP3A) může způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce (viz body 4.4, 4.6 a 5.2). Je třeba se vyhnout souběžnému podávání hormonální antikoncepce s tovorafenibem. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, musí být během souběžného podávání a po dobu 28 dnů po ukončení léčby tovorafenibem používána další účinná nehormonální metoda antikoncepce.

Substráty CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

Údaje získané *in vitro* naznačují, že tovorafenib může mít potenciál indukovat CYP1A2 a CYP2B6 a inhibovat CYP2C8, CYP2C9. Klinický význam těchto zjištění není znám. Pokud je tovorafenib podáván současně s léčivými přípravky metabolizovanými těmito enzymy, doporučuje se odpovídající sledování.

Substráty transportérů

Údaje získané *in vitro* data naznačují, že tovorafenib může mít potenciál inhibovat BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1, klinický význam těchto zjištění není znám. Pokud je tovorafenib podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto transportérů, doporučuje se odpovídající sledování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen a mužů

U žen ve fertilním věku má být před zahájením léčby tovorafenibem proveden těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 28 dní po ukončení léčby tovorafenibem používat účinnou metodu antikoncepce. Tovorafenib může snižovat účinnost hormonální antikoncepce a je třeba používat účinnou nehormonální metodu antikoncepce, jako je například bariérová metoda (viz bod 4.5). Pacienti mužského pohlaví s partnerkami v reprodukčním věku musí během léčby tovorafenibem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce používat kondomy a účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání tovorafenibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Tovorafenib nemá být podáván těhotným ženám, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží možné riziko pro plod. Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod. Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání tovorafenibu, má být informována o možném nebezpečí pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tovorafenib vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, proto má být kojení v průběhu léčby tovorafenibem a po dobu 2 týdnů po poslední dávce přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích tovorafenibu na fertilitu u lidí. Na základě zjištění u zvířat může tovorafenib u samců a samic v reprodukčním věku ovlivnit fertilitu a tato změna nemusí být reverzibilní (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tovorafenib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při posuzování schopnosti pacienta vykonávat úkoly vyžadující úsudek, motorické nebo kognitivní funkce je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků tovorafenibu. Pacienti mají být informováni o potenciálu tovorafenibu způsobovat únavu, která může tyto aktivity ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil tovorafenibu je založen na souhrnných údajích u 137 pacientů ve věku 6 měsíců a starších s relabujícím nebo refrakterním pediatrickým LGG s alterací genu BRAF v jedné klinické studii (FIREFLY-1, rameno 1 a 2). Medián trvání léčby byl 22,5 měsíce (rozmezí: 0,7 až 32,1 měsíce). Charakteristika populace s ohledem na bezpečnost zahrnovala pacienty s mediánem věku 9 let (rozmezí: 1 až 24 let); 3 (2 %) pacienti byli ve věku 6 měsíců až < 2 roky, 93 (68 %) pacientů bylo ve věku 2 roky až < 12 let a 41 (30 %) pacientů bylo ve věku > 12 let.

Nejčastějšími nežádoucími účinky léku podle jednotlivých preferovaných termínů MedDRA byly změny barvy vlasů (77,4 %), zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi (62,0 %), únava (60,6 %), anémie (60,6 %), zvracení (56,2 %), hypofosfatemie (52,6 %), bolest hlavy (52,6 %), makulopapulózní vyrážka (50,4 %), pyrexie (46,7 %), růstová retardace (43,1 %), suchá kůže (40,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (38,0 %), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi (38,0%), nauzea (37,2 %), zácpa (36,5%), infekce horních cest dýchacích (35,8 %), akneiformní dermatitida (34,3 %), epistaxe (32,1 %), snížená chuť k jídlu (29,9 %) a paronychium (29,9 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky léku byla růstová retardace (6,6 %), zvracení (6,6 %) a nádorové krvácení (5,1 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky tovorafenibu u > 5 % pacientů byla makulopapulózní vyrážka (5,1 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k přerušení léčby tovorafenibem u > 5 % pacientů byly pyrexie (13,9 %), makulopapulózní vyrážka (10,2 %), zvracení (10,2 %), únava (5,8 %), nauzea (5,1 %), bolest hlavy (5,1 %) a zvýšená hladina alaninaminotransferázy (5,1 %).

Nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby tovorafenibem u více než jednoho pacienta, byly růstová retardace (2,9 %) a nádorové krvácení (2,9 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených tovorafenibem v monoterapii v rámci studie FIREFLY-1 (n = 137) uvádí tabulka 4. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a podle frekvence s použitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů s LGG ve studii FIREFLY-1 (n = 137)

Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích, paronychium, virová infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Anémie ^a
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypalbuminemie, hyponatremie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	
Časté	Blefaritida, suché či
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hemoragie ^b , nádorové krvácení ^c , zrudnutí
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Zvracení, nauzea, zácpa, bolest břicha ^d , stomatitida ^e , průjem ^f
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Vyrážka ^g , změny barvy vlasů, suchá kůže ^h , akneiformní dermatitida ⁱ , pruritus, kožní diskolorace ^j , alopecie, fotosenzitivní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Růstová retardace ^k , bolest v končetinách, myalgie, artralgie
Celkové poruchy	
Velmi časté	Únava, pyrexie, edém ^l
Vyšetření	
Velmi časté	Snížená hladina fosforu v krvi ^m , zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížený počet lymfocytů, zvýšení bilirubinu v krvi, snížený počet leukocytů
Časté	Eosinofilie
^a Zahrnuje termín snížená hladina hemoglobinu ^b Zahrnuje termíny epistaxe, kontuze, krvácení z dásně, hematom, petechie, gastrointestinální krvácení, hemateméza, hematochezie, krvácení v dolní části gastrointestinálního traktu, purpura, subdurální krvácení, vaginální krvácení. ^c Zahrnuje termíny nádorové krvácení a intrakraniální nádorové krvácení. ^d Zahrnuje termín bolest horní poloviny břicha. ^e Zahrnuje termíny aftózní vřed, vředy v ústech, cheilitida, angulární cheilitida, vředy na rtu. ^f Zahrnuje termín enterokolitida. ^g Zahrnuje termíny makulopapulózní vyrážka, ekzém, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, pustulózní vyrážka, dermatitida, polékový kožní výsev, exfoliace kůže, bulózní dermatitida, folikulární vyrážka, makulózní vyrážka, svědící vyrážka, erythema multiforme, vezikulózní vyrážka. ^h Zahrnuje termíny rozpraskané rty, suché rty, xerodermie. ⁱ Zahrnuje termín akné. ^j Zahrnuje termíny kožní depigmentace, kožní hyperpigmentace, kožní hypopigmentace, melanocytární névus. ^k Zahrnuje termín selhání růstu.	

¹ Zahrnuje termíny edém obličeje, otok obličeje, periorbitální edém, otok oka, periferní edém, periferní otok, edém rtu, vulvální edém.

^m Zahrnuje termín hypofosfatemie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nádorové krvácení (ITH)

Ve studii FIREFLY-1 bylo nádorové krvácení (zahrnuje termíny nádorové krvácení a intrakraniální nádorové krvácení) pozorováno u 13,9 % pacientů; 3,6 % pacientů hlásilo příhody stupně ≥ 3 ; 0,7 % pacientů hlásilo příhodu stupně 5. Tovorafenib byl trvale vysazen v důsledku příhod ITH u 2,9 % pacientů. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 239,2 dne (medián: 206 dnů; rozmezí: 23–671 dnů) a průměrná doba trvání počátečního výskytu ITH byla 30,8 dne (medián: 19,5 dne; rozmezí: 1 den až 88 dnů).

Jiné krvácivé příhody

Ve studii FIREFLY-1 byly jiné krvácivé příhody pozorovány u 40,1 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 2,2 %. Nejčastější krvácivá příhoda (epistaxe) byla hlášena u 32,1 % pacientů a většina těchto případů byla stupně 1; u jednoho pacienta se vyskytla epistaxe stupně 3. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 124,5 dne (medián: 77 dnů; rozmezí: 4–617 dnů) a průměrná doba trvání počátečního výskytu krvácení byla 78,1 dne (medián: 9 dnů; rozmezí: 1 den – 428 dnů).

Zpomalení růstu

Pacienti léčení tovorafenibem po dobu až 24 měsíců vykazovali snížení Zskóre pro výšku oproti výchozím hodnotám ve srovnání s normativními údaji odpovídajícími věku a pohlaví, přestože u dětí s pediatrickým LGG lze očekávat, že u nich dojde ke změně rychlosti růstu ve srovnání s dětmi bez maligního nádoru. Ve studii FIREFLY-1 bylo zpomalení růstu hlášeno u 44,5 % pacientů ve věku 18 let nebo mladších. Zpomalení růstu vedlo k přerušení léčby u 5,1 % pacientů a ke snížení dávky u 2,2 % pacientů. U pacientů, u nichž došlo ke zpomalení růstu a kterým byly pořízeny rentgenové snímky rukou za účelem posouzení kostního věku, nebyly zjištěny žádné známky předčasného uzavření epifyzárních růstových plotének ani urychlení kostního věku. Zpomalení růstu vedlo k trvalému ukončení léčby u 2,9 % pacientů. Pacienti sledovaní po přerušení léčby tovorafenibem vykazovali obnovení rychlosti růstu a zvýšení Z-skóre.

Příhody týkající se jater

Ve studii FIREFLY-1 bylo u 24,8 % pacientů užívajících tovorafenib hlášeno zvýšení hladiny ALT. U 38 % pacientů užívajících tovorafenib došlo ke zvýšení hladiny AST. Zvýšení hladin ALT a AST stupně ≥ 3 bylo pozorováno u 5,8 %, resp. 2,9 % pacientů. Navíc bylo u 14,6 % pacientů hlášeno zvýšení hladiny bilirubinu. Průměrná doba do nástupu zvýšené hladiny ALT byla 215,3 dne (rozmezí: 1–672 dnů), do nástupu zvýšené hladiny AST byla 123,4 dne (rozmezí: 12–813 dnů) a do nástupu zvýšené hladiny bilirubinu byla 79,6 dne (rozmezí: 13–645 dnů). Zvýšení hladiny ALT vedoucí k přerušení léčby se vyskytlo u 5,1 % pacientů a ke snížení dávky došlo u 1,5 % pacientů. Zvýšení hladiny AST vedoucí k přerušení léčby se vyskytlo u 2,9 % pacientů a ke snížení dávky došlo u 0,7 % pacientů. Zvýšení hladiny bilirubinu vedoucí k přerušení léčby se vyskytlo u 0,7 % pacientů, přičemž u žádného pacienta nebylo nutné dávku snižovat.

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi

Ve studii FIREFLY-1 hlásilo 62 % pacientů zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy (creatine phosphokinase - CPK) v krvi. Celkem 12,4 % pacientů hlásilo příhody stupně ≥ 3 . Všechny příhody byly nezávažné. Z těch, kteří hlásili zvýšení hladiny CPK, většina (61,2 %) hlásila zvýšení během prvních 4 týdnů od zahájení léčby tovorafenibem. U některých pacientů došlo k více epizodám. Zvýšení hladiny CPK vedlo u 3,6 % pacientů k přerušení léčby. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 98,5 dne (medián: 29 dnů; rozmezí: 4 až 701 dnů). Průměrná doba trvání počátečního výskytu příhody byla 238,4 dne (medián: 122 dnů; rozmezí: 8 dnů – 926 dnů).

Anémie

Ve studii FIREFLY-1 byla u 61,3 % pacientů hlášena anémie. Celkem 13,1 % pacientů hlásilo příhody anémie stupně ≥ 3 . Většina těchto pacientů (54,8 %) hlásila příhodu anémie do 60 dnů od zahájení léčby tovorafenibem. U jednoho pacienta došlo k závažné příhodě. U žádného pacienta nebyla kvůli anémii léčba ukončena; 2,2 % pacientů hlásilo anémii, která vyžadovala přerušení léčby nebo úpravu dávky. Průměrná doba do nástupu příznaků od zahájení léčby tovorafenibem byla 107,4 dne (medián: 57 dnů; rozmezí: 8 dnů – 737 dnů). Průměrná doba trvání počátečního výskytu anémie byla 207,1 dne (medián 89,5 dne; rozmezí: 1 den – 826 dnů).

Kožní toxicita včetně fotosenzitivity

Ve studii FIREFLY-1 se vyrážka vyskytla u 83,2 % pacientů. Většina příhod byla mírná, přičemž příhody stupně ≥ 3 byly hlášeny u 12,4 % pacientů. Vyrážka měla za následek přerušení léčby u 16,1 % pacientů a snížení dávky u 8,8 % pacientů a 1 (0,7 %) pacient kvůli svědící vyrážce ukončil léčbu. Průměrná doba do nástupu vyrážky od zahájení léčby tovorafenibem byla 87,6 dne (medián: 14,5 dne; rozmezí: 1 den – 617 dnů) a průměrná doba trvání počátečního výskytu vyrážky byla 103 dnů (medián: 43 dnů; rozmezí: 1 den – 777 dnů). Fotosenzitivita se vyskytla u 14,6 % pacientů, včetně jedné příhody stupně 3 u jednoho pacienta (0,7 %), a vedla u jednoho pacienta (0,7 %) k přerušení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Údaje o předávkování tovorafenibu nejsou k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba tovorafenib vysadit a pacientovi má být poskytnuta podpůrná léčba s odpovídajícím sledováním podle potřeby. Vzhledem k tomu, že se tovorafenib vysoce váže na plazmatické proteiny, je pravděpodobné, že hemodialýza bude při léčbě předávkování tovorafenibem neúčinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, inhibitory B-Raf serin-threoninové kinázy (RAF), ATC kód: L01EC04

Mechanismus účinku

Tovorafenib proniká do centrálního nervového systému (CNS) a je selektivním malomolekulárním inhibítozem II. typu inhibujícím RAF kinázy s mutací BRAF V600E, divokého typu (wild type) BRAF a divokého typu CRAF kinázy, včetně monomerů a dimerů RAF a fúze BRAF, potlačující aktivaci dráhy mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) (viz bod 5.3).

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzologie srdce

Při doporučené dávce tovorafenibu 380 mg/m² perorálně jednou týdně (maximálně 600 mg) nebylo pozorováno průměrné prodloužení QT intervalu o > 20 milisekund.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tovorafenibu byla hodnocena u pacientů ve věku 6 měsíců a starších v multicentrické otevřené jednoramenné klinické studii (FIREFLY-1 [rameno 1]). Vhodní pacienti (n = 76) ve věku od 6 měsíců do 25 let museli vykazovat relabující nebo refrakterní pediatrický gliom nízkého stupně malignity (LGG) s aktivující alterací genu BRAF na základě testování v místních laboratořích. U pacientů se také vyžadovalo, aby měli alespoň jednu měřitelnou lézi podle kritérií RANO 2010. Všichni pacienti podstoupili alespoň jednu linii předchozí systémové léčby a měli zdokumentovaný důkaz radiografické progresse. Pacienti s nádory vykazujícími další aktivující molekulární změny (např. mutace IDH1/2, mutace FGFR) nebo pacienti se známou diagnózou nebo s podezřením na diagnózu neurofibromatózy typu 1 (NF1) byli vyloučeni. Pacienti užívali tovorafenib v dávce přibližně 420 mg/m² perorálně jednou týdně (rozmezí: 290 až 476 mg/m²; 0,76 až 1,25násobek doporučené dávky) na základě plochy povrchu těla s maximální dávkou 600 mg až do progresse onemocnění, ztráty klinického přínosu nebo nepřijatelné toxicity.

Vyšetření nádoru bylo prováděno každých 12 týdnů.

Hlavními cílovými parametry účinnosti byly celková míra odpovědi (overall response rate - ORR) pacientů hodnocená nezávislým hodnocením na základě kritérií RANO-HGG (Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma) jako primární cílový parametr a RAPNO-LGG (Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma). Dalšími měřítky účinnosti byla doba trvání léčebné odpovědi, doba do dosažení léčebné odpovědi, ORR a přežití bez progresse (PFS) podle nezávislého přezkumu na základě kritérií RANO-LGG (2011).

Medián věku byl 8,5 roku (rozmezí: 2 až 21 let); 14 pacientů bylo mladších 6 let, 42 mezi 6 a 12 lety, 15 mezi 12 a 16 lety a 6 pacientů starších 16 let a mladších 25 let; 53 % byli chlapci; 61 % byli běloši a 93 % mělo Karnofského/Lanského výkonnostní skóre 80 až 100. Pacienti podstoupili předchozí systémové léčebné režimy - medián počtu 3 (rozmezí: 1 až 9), zahrnující 22 % s 1 předchozím systémovým léčebným režimem, 26 % se 2 předchozími systémovými léčebnými režimy, 21 % se 3 předchozími systémovými léčebnými režimy a 30 % s > 3 předchozími systémovými léčebnými režimy. Nejčastější předchozí systémovou léčbou byly chemoterapeutické režimy (karboplatina a vinkristin). Celkem 46 pacientů (60 %) bylo dříve léčeno inhibitory MAP kinázové dráhy. Nejčastějšími lokacemi nádorů byly zraková dráha (51 %), hluboké středočárové struktury (12 %), mozkový kmen (8 %), mozeček (7 %) a mozková hemisféra (5 %). Fúzi nebo přestavbu genu BRAF vykazovalo 63 pacientů (83 %) a 13 pacientů (17 %) vykazovalo mutaci V600.

Medián trvání léčby byl 23,7 měsíce (rozmezí: 0,7 až 32,1 měsíce).

Podle protokolu mohli pacienti dle uvážení zkoušejícího po dokončení 26 cyklů léčby/24 měsíců léčby zahájit přerušování léčby: u 43 % (33/76) pacientů byla léčba přerušena, 14 % (11/76) pacientů pokračovalo s léčbou. Z pacientů, u kterých byla léčba přerušena, byli 3 pacienti (9,1 %) po klinickém nebo radiografickém průkazu progresse onemocnění znovu léčeni tovorafenibem.

Na základě kritérií RANO-HGG podle nezávislého hodnocení 69 hodnotitelných pacientů byla ORR 71,0 % (58,8; 81,3; 95% CI), přičemž 23,2 % pacientů dosáhlo kompletní odpovědi; 47,8 % částečné odpovědi a 21,7 % stabilního onemocnění. Medián doby trvání odpovědi byl 19,7 měsíců (95% CI: 13,7; NE [not estimable – nelze odhadnout]).

Výsledky účinnosti na základě RAPNO-LGG jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti na základě nezávislého přezkumu v rámci studie FIREFLY-1 (rameno 1)

Parametr účinnosti	RAPNO-LGG N = 76*
Celková míra odpovědi	
ORR (CR + PR + MR), 95% CI ^a	52,6 % (40,8; 64,2)
Nejlepší celková odpověď	
Kompletní odpověď (CR), n (%)	0 (0)
Parciální odpověď (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Malá odpověď (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progresivní onemocnění (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Doba trvání léčebné odpovědi (Duration of Response - DoR)	
N = 40	
Medián (95% CI) ^b , měsíce	18,0 (12,0; 22,8)
Míra DoR po ≥ 12 měsících (95% CI) ^b	65,0 % (48,2 %; 77,6 %)
Míra DoR po ≥ 24 měsících (95% CI) ^b	25,6 % (11,4 %; 42,6 %)

Zkratky: RAPNO-LGG = Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma (posouzení odpovědi v pediatrické neuroonkologii pro gliom nízkého stupně malignity); CI = interval spolehlivosti.

*Alespoň jedna měřitelná léze podle příslušných zobrazovacích kritérií na začátku léčby na základě kritérií RAPNO-LGG.

^aNa základě Clopperova-Pearsonova exaktního intervalu spolehlivosti.

^bNa základě Kaplanova-Meierova odhadu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studie FIREFLY-2 s přípravkem Ojemda u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě pediatrického gliomu nízkého stupně malignity (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2) do července 2030.

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametry tovorafenibu jsou uvedeny jako průměrná hodnota (CV%), pokud není uvedeno jinak. Na základě populačního PK modelu je maximální koncentrace tovorafenibu v ustáleném stavu (C_{max}) 6,9 µg/ml (23 %) a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) je 508 µg.h/ml (31 %). Doba do dosažení rovnovážného stavu tovorafenibu je 12 dní (33 %). Expozice tovorafenibu se zvyšuje úměrně dávce. Nedochozí k žádné klinicky významné kumulaci tovorafenibu.

Absorpce

Na základě klinické studie u zdravých dobrovolníků je medián (minimum, maximum) doby do dosažení maximální plazmatické koncentrace po podání jednorázové dávky tablet nebo perorální suspenze (t_{\max}) 3 hodiny (1,5, 4 hodiny).

Účinek jídla

Na základě klinické studie u zdravých dobrovolníků nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v C_{\max} a AUC tovorafenibu po podání tablet s jídlem s vysokým obsahem tuku (celkem přibližně 859 kalorií, 54 % tuku) ve srovnání s podáním nalačno, ale čas t_{\max} byl zpožděn na 6,5 hodiny.

Distribuce

Na základě populačního PK modelu je zdánlivý distribuční objem tovorafenibu 60 l/m^2 (23 %). Tovorafenib se *in vitro* váže na bílkoviny v lidské plazmě z 97,5 %. Tovorafenib se vysoce váže na albumin ($\approx 95 \%$) a mírně se váže na alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG) ($\approx 42 \%$).

Biotransformace

Tovorafenib je *in vitro* primárně metabolizován aldehydoxidázou a enzymem CYP2C8. Enzymy CYP3A, CYP2C9 a CYP2C19 metabolizují tovorafenib v malém rozsahu.

Studie lékových interakcí

Studie in vitro

Enzymy CYP450: Tovorafenib potenciálně v klinicky relevantních koncentracích inhibuje enzymy CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A, ale neinhubuje enzymy CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6. Tovorafenib potenciálně v klinicky relevantních koncentracích indukuje enzymy CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP2C19.

Transportní systémy: Tovorafenib není substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), P-glykoproteinu (P-gp), OATP1B1 a OATP1B3. Tovorafenib nebyl hodnocen jako substrát OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K a OCT2. Tovorafenib v klinicky relevantních koncentracích potenciálně inhibuje BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MATE1.

Eliminace

Na základě populačního PK modelu je terminální poločas tovorafenibu přibližně 56 hodin (33 %) a zdánlivá clearance je $0,7 \text{ l/h/m}^2$ (31 %). Na základě klinické studie u zdravých dobrovolníků bylo po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného tovorafenibu 66,1 % celkové radioaktivně značené dávky nalezeno ve stolici (8,6 % nezměněno) a 28,7 % dávky bylo nalezeno v moči (0,2 % nezměněno).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Na základě populačního PK modelu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tovorafenibu v závislosti na věku (rozmezí: 1 rok až 94 let). Hodnoty C_{\max} a AUC u pediatrických pacientů ve věku 11 měsíců až 17 let byly v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých, kterým byla podávána stejná dávka na plochu povrchu těla.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Na základě populačního PK modelu nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly týkající se tovorafenibu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vypočtené Schwartzovou rovnicí nebo MDRD rovnicí). Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Pacienti s poruchou funkce jater

Na základě populačního PK modelu z farmakokinetických dat získaných z klinických studií nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly týkající se tovorafenibu u pacientů s lehce abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu \leq horní hranice normálu [ULN] a hladina aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN nebo bilirubinu $> 1 \times$ až $1,5 \times$ ULN a jakákoli hladina AST). Tovorafenib nebyl hodnocen u pacientů se středně abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako hladina bilirubinu $> 1,5 \times$ až $3 \times$ ULN a jakákoliv hladina AST) nebo těžce abnormálními jaterními funkčními testy (definováno jako celková hladina bilirubinu $> 3 \times$ ULN a jakákoliv hladina AST) (viz bod 4.2).

Rasa

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tovorafenibu na základě rasy (běloši, černoši, Asijci).

Pohlaví

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice tovorafenibu na základě pohlaví.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Expozice tovorafenibu je u pediatrických pacientů spojena se snížením Z-skóre výšky pro věk. V průběhu léčby tovorafenibem přetrvává riziko snížené výšky pro daný věk. Vyšší expozice tovorafenibu byla spojena se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků jako je kožní vyrážka a zvýšené hladiny jaterních enzymů (AST a ALT) (viz bod 4.8). Vztah expozice–odpověď pro celkovou míru odpovědi na základě RAPNO–LGG nebyl v rozmezí dávek 290 až 476 mg/m² (0,76 až 1,25násobek doporučené dávky) klinicky významný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

In vitro tovorafenib v klinicky relevantních koncentracích zvýšil fosforylaci kinázy regulované extracelulárním signálem (extracellular signal regulated kinase – ERK) v buňkách s neurofibromatózou typu 1 se ztrátou funkce (neurofibromatosis Type 1 loss of function - NF1-LOF), což naznačuje spíše aktivaci než inhibici dráhy MAP kinázy. U geneticky modifikovaného myšního modelu plexiformního neurofibromu s NF1 bez alterace genu BRAF neměl tovorafenib protinádorovou aktivitu (viz bod 4.4). A přestože nešlo o statisticky významný jev, bylo zaznamenáno zvýšení objemu nádoru u 2/12 myší (přibližně 17 %).

V buňkách HEK293 transfekovaných hERG byl hERG kanál inhibován, což naznačuje potenciál pro prodloužení QT intervalu. Poloviční maximální inhibiční koncentrace byla 8,9 μmol , což je 32krát více než klinická plazmatická koncentrace nevázané látky u dospělých.

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Tovorafenib nevykazoval kancerogenitu ve 26týdenní (nebo 6měsíční) studii u transgenních myší při expozicích přibližně 0,6krát vyšších, než je expozice u člověka (AUC) při doporučené dávce u člověka. Na základě studií *in vitro* a *in vivo* není tovorafenib při klinicky relevantních expozicích považován za genotoxický.

V předběžné studii embryofetálního vývoje u potkanů byla při hladinách expozice nižších než doporučená dávka u lidí u všech samic pozorována celková ztráta vrhu v důsledku časně resorpce. To

vedlo k tomu, že k dalšímu vyšetření nebyl k dispozici žádný plod, a vysvětluje to absenci dalších vývojových studií (pivovní studie embryofetálního vývoje a prenatální a postnatální vývojová studie). Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u samic potkanů snížil tovorafenib počet těhotenství, žlutých tělísek a živých embryí a zároveň vedl ke zvýšeným postimplantačním ztrátám při dávkách, které jsou přibližně 0,8krát nižší než expozice u člověka při doporučené dávce na základě AUC.

V toxikologických studiích s opakovanou dávkou u potkanů, které trvaly až 3 měsíce, zahrnovaly nálezy v souvislosti s tovorafenibem u samic potkanů reverzibilní zvýšení tloušťky vaginální sliznice, zvýšení velikosti a/nebo počtu krvácivých tělísek a krvácení a ireverzibilní cystické folikuly, snížení počtu žlutých tělísek a hyperplazie intersticiálních buněk ve vaječnicích pozorované při dávkách přibližně 0,4krát vyšších, než je expozice u člověka při doporučené dávce založené na AUC. U samců potkanů snížil tovorafenib hmotnost nadvarlete a varlat, což korelovalo s reverzibilní tubulární degenerací/atrofií varlat, a snížil množství epididymálního spermatu při podávání dávek přibližně 0,3krát vyšších, než je expozice u člověka při doporučené dávce na základě AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kopovidon
Mikrokrytalická celulóza
Mannitol (E 421)
Natrium-lauryl-sulfát
Simetikon
Maltodextrin
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Sukralóza
Umělé jahodové aroma (obsahující maltodextrin, triacetin, umělé aroma)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro perorální suspenzi:
3 roky.

Rekonstituovaná perorální suspenze:
15 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30ml lahvička z čirého skla třídy III s indukčním těsněním a bílým polypropylenovým víčkem.

Jedno balení obsahuje jednu lahvičku, 20ml dávkovací stříkačku pro perorální podání a adaptér na lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Před přípravou dávky přípravku Ojemda je vždy třeba si pečlivě přečíst návod k použití.
- Lékař nebo lékárník má pacientovi nebo ošetřovateli ukázat, jak dávku přípravku Ojemda správně připravit, odměřit a podat.
- Lahvička je skleněná. Tento léčivý přípravek nemá být použit, pokud je lahvička rozbitá nebo poškozená nebo pokud je bezpečnostní těsnění pod víčkem poškozené nebo chybí.
- K přípravě přípravku Ojemda má být použito pouze 14 ml vody o pokojové teplotě.
- Použijte pouze maximálně 12 ml přípravku Ojemda z jedné připravené lahvičky. Pokud je předepsaná dávka vyšší než 12 ml (300 mg), rozdělte dávku co nejrovnoměrněji mezi jednotlivé připravené lahvičky (např. 6 ml a 7 ml pro dávku 325 mg). Před přípravou druhé lahvičky si připravte první lahvičku a podejte dávku.
- Každá dávka musí být užita do 15 minut po přípravě léku.

Pokyny k rekonstituci přípravku Ojemda ve formě prášku pro perorální suspenzi

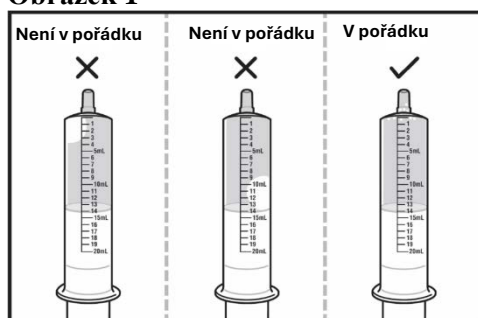
Poznámka: Pokud je pro předepsanou dávku zapotřebí více než jedna lahvička, mají být lahvičky připraveny jedna po druhé. Rozdělte dávku co nejrovnoměrněji mezi jednotlivé připravené lahvičky. Tento postup je třeba provádět na čisté a rovné pracovní ploše čistýma rukama.

Krok 1: Naplňte nádobku do poloviny vodou o pokojové teplotě. **Nepoužívejte studenou vodu.**

Krok 2: Vytáhněte píst dávkovací stříkačky pro perorální podání a natáhněte vodu přesně ke značce 14 ml.

Krok 3: Otočte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou vzduchové bubliny. Pokud se v dávkovací stříkačce pro perorální podání objeví velké vzduchové bubliny, vytlačte vodu zpět do nádoby a poté vodu znovu natáhněte ke značce **14 ml**. **Opakujte tento krok**, dokud nejsou přítomny žádné velké vzduchové bubliny. Malé vzduchové bubliny nevadí (viz obrázek 1)

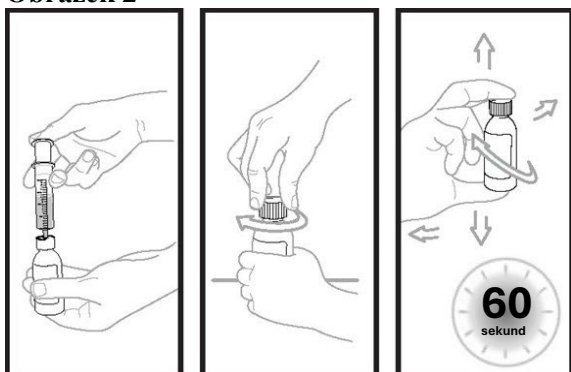
Obrázek 1



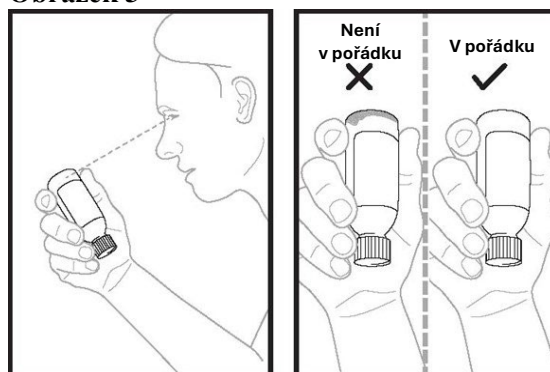
Krok 4: Otevřete lahvičku s práškem tak, že pevně zatlačíte na víčko a otočíte jím doleva (proti směru hodinových ručiček). Nepoužívejte přípravek, pokud je lahvička rozbitá, poškozená nebo pokud je bezpečnostní těsnění pod víčkem porušené nebo chybí. Víčko **nevyhazujte**.

Krok 5: Dávkovací stříkačkou pro perorální podání vstříkněte do lahvičky přesně 14 ml vody (viz obrázek 2). Ihned nasad'te víčko zpět na lahvičku tak, že jej tlačíte dolů a otáčíte jím doprava (ve směru hodinových ručiček). Lahvičku po dobu 60 sekund řádně protřepávejte ve všech směrech. Otočte lahvičku dnem vzhůru a zkontrolujte, zda není na vnitřní straně lahvičky přichycený nějaký prášek (viz obrázek 3). Pokud v lahvičce stále vidíte prášek, pokračujte v třepání lahvičkou dalších 15 sekund, dokud prášek uvnitř lahvičky nezmizí. **Lahvičkou netřepajte déle než 2 minuty celkem.** Pokud v lahvičce stále vidíte prášek, požádejte o novou lahvičku.

Obrázek 2



Obrázek 3



Krok 6: Znovu otočte lahvičku dnem vzhůru a kružte s ní po dobu 30 sekund (viz obrázek 4). Odstraňte víčko a zkontrolujte, zda v hrdle lahvičky nejsou zachyceny žádné pevné částice. Pokud po sejmutí víčka vidíte v hrdle lahvičky pevné částice, lahvičku znovu uzavřete, otočte ji dnem vzhůru a kružte s ní dalších 15 sekund. Nechte lahvičku stát po dobu 60 sekund, aby se většina pěny usadila. **Poznámka:** Pěna v lahvičce snižuje množství přípravku Ojemda pro perorální suspenzi.

Obrázek 4

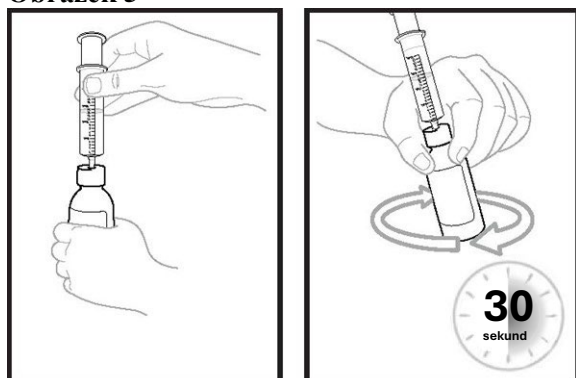


Krok 7: Pevně nasadte na lahvičku adaptér na lahvičku tak, že ho těsně natlačíte na její horní část. Horní okraj adaptéru na lahvičku musí být v rovině s horní částí lahvičky. Po nasazení na lahvičku adaptér **neodstraňujte**.

Krok 8: Zkontrolujte, jaká je předepsaná dávka v mililitrech (ml). Natáhněte vzduch do dávkovací stříkačky pro perorální podání tak, že vytáhnete píst, dokud nedosáhnete předepsané dávky.

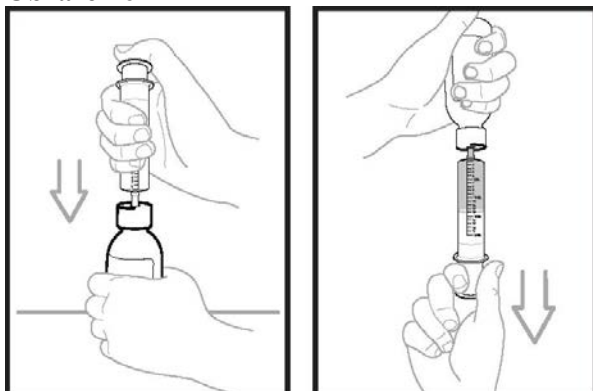
Krok 9: Vložte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání do adaptéru na lahvičku. Špička dávkovací stříkačky pro perorální podání musí přesně zapadnout do otvoru adaptéru na lahvičce. Držte lahvičku s nasazenou dávkovací stříkačkou pro perorální podání v místě, kde se špička stříkačky vkládá do adaptéru na lahvičku, a kroužením míchejte perorální suspenzi po dobu 30 sekund (viz obrázek 5).

Obrázek 5



Krok 10: Vytlačte vzduch z dávkovací stříkačky pro perorální podání do lahvičky (viz obrázek 6). Držte dávkovací stříkačku pro perorální podání na místě a otočte lahvičku dnem vzhůru. Abyste odměřil(a) předepsanou dávku, držte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání směrem vzhůru a stlačujte píst, dokud nebude horní část pístu na úrovni předepsané dávky v mililitrech.

Obrázek 6



Krok 11: S dávkovací stříkačkou pro perorální podání stále zasunutou do adaptéru v lahvičce odstraňte všechny vzduchové bublinky ve stříkačce jemným zatlačením přípravku Ojemda zpět do lahvičky a následným zatažením za píst znovu natáhněte předepsanou dávku.

Tento krok opakujte, dokud nevidíte, že ve stříkačce zůstal jen málo nebo žádné vzduchové bublinky, případně dokud do dávkovací stříkačky pro perorální podání nenatáhnete správnou dávku. Použijte maximálně 12 ml přípravku Ojemda z každé připravené lahvičky.

Krok 12: Ponechte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání v adaptéru na lahvičce a opatrně lahvičku otočte do svislé polohy. Lahvičku znovu postavte na rovnou pracovní plochu. Jemným tahem přímo nahoru pomalu vyjměte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání z adaptéru na lahvičce.

Přípravek Ojemda je připraven k podání.

Podávání perorální stříkačkou

Jakmile je suspenze připravena, umístěte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání dovnitř úst tak, aby se špička dotýkala vnitřní strany jedné tváře, a poté tlačení na píst pomalu vytlačte lék do úst.

Netlačte na píst příliš silně. Může to způsobit dušení. Během podávání přípravku Ojemda nechte dítě polykat.

Podávání výživovou sondou

Používejte pouze výživovou sondu o minimální velikosti 12 French. Před podáním suspenze propláchněte výživovou sondu podle pokynů výrobce. Stříkačkou ENFit natáhněte suspenzi z lahvičky a poté suspenzi pomocí adaptéru ENFit vpravte do výživové sondy. Nakonec po podání sondy propláchněte podle pokynů výrobce.

Pokud jsou k přípravě požadované dávky potřeba 2 lahvičky, opakujte kroky 1 až 12 a ihned podejte zbytek dávky. Ujistěte se, že jste podal(a) celou dávku přípravku Ojemda.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paříž
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2025/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti tovorafenibu při léčbě pacientů ve věku 6 měsíců a starších s pediatrickým gliomem nízkého stupně malignity (LGG) s fúzí nebo přestavbou genu BRAF nebo mutací BRAF V600 držitel rozhodnutí o registraci provede a předloží závěrečnou zprávu randomizované dvouramenné studie fáze III s paralelními skupinami (FIREFLY-2) s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost monoterapie tovorafenibem ve srovnání se standardní chemoterapií u pacientů s pediatrickým gliomem nízkého stupně malignity s aktivující alterací genu rychle akcelerovaného fibrosarkomu (RAF), kteří vyžadují systémovou terapii první linie.</p>	<p>30. dubna 2032</p>
<p>Držitel rozhodnutí o registraci má zajistit další farmakokinetická data u pediatrických pacientů mladších 2 let a předložit aktualizovaný farmakokinetický model populace zahrnující tyto údaje včetně posouzení systémové expozice, a v případě potřeby revidovaná doporučení ohledně dávkování pro tuto podskupinu pacientů.</p>	<p>30. dubna 2032</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ojemda 100 mg potahované tablety
tovorafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tovorafenibu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

16 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
24 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paříž
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ojemda 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ojemda 100 mg tablety
tovorafenib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ojemda 25 mg/ml prášek pro perorální suspenzi
tovorafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička ve 12 ml perorální suspenze 300 mg tovorafenibu
o koncentraci 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi.

Obsahuje: 1 lahvičku, 1 adaptér na lahvičku, 1 dávkovací stříkačku pro perorální podání.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Použijte do 15 minut od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paříž
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2025/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ojemda 25 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ojemda 25 mg/ml prášek pro perorální suspenzi
tovorafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička ve 12 ml perorální suspenze 300 mg tovorafenibu
o koncentraci 25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro perorální suspenzi.
K jednorázovému použití.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před rekonstitucí si přečtěte návod k použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP
Použijte do 15 minut od rekonstituce.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2025/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ojemda 100 mg potahované tablety tovorafenib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny Vám nebo Vašemu dítěti – ale v příbalové informaci bude uvedeno pouze „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ojemda a k čemu se podává
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ojemda podávat
3. Jak se přípravek Ojemda podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ojemda uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ojemda a k čemu se podává

Přípravek Ojemda obsahuje léčivou látku tovorafenib a patří do skupiny léků známých jako inhibitory proteinkinázy.

Používá se u pacientů ve věku 6 měsíců a starších k léčbě gliomu nízkého stupně malignity u dětí. Jedná se o typ mozkového nádoru, který se tvoří v gliových buňkách, které podporují a chrání nervové buňky v mozku a míše. Klasifikační stupeň gliomu 1 až 4 udává, jak agresivní jsou nádorové buňky. Gliomy stupně 1 a 2 jsou považovány za gliomy nízkého stupně.

Přípravek Ojemda se používá u pacientů ve věku 6 měsíců a starších, jejichž mozkový nádor:

- má abnormalitu v genu BRAF (fúzi nebo přestavbu genu BRAF nebo mutaci BRAF V600) a
- vrátil se po předchozí léčbě nebo na předchozí léčbu nereagoval.

Před zahájením léčby provede lékař test, aby se ujistil, že je přípravek Ojemda pro Vaše dítě vhodný.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ojemda podávat

Nepodávejte přípravek Ojemda

- Jestliže je Vaše dítě alergické na tovorafenib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Ojemda se poradte s lékařem Vašeho dítěte. Lékař musí vědět, zda Vaše dítě:

- má **problémy s krvácením**. Přípravek Ojemda může způsobit problémy s krvácením, včetně krvácení uvnitř nádoru. Používání léků, které brání srážení krve, jako jsou přípravky na ředění krve nebo protidestičkové léky, může zvýšit riziko těchto problémů s krvácením během léčby přípravkem Ojemda. Pokud se objeví potíže s krvácením, lékař může v závislosti na jejich závažnosti léčbu přerušit, předepsat pokračování se sníženou dávkou nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Ojemda. Okamžitě informujte lékaře, pokud se u Vašeho dítěte rozvinou problémy zahrnující
 - krvácení z nosu;
 - bolest hlavy;
 - vykašlávání krve nebo krevních sraženin;
 - zvracení krve nebo zvratků, které vypadají jako kávová sedlina;
 - červená nebo černá dehtovitá stolice;
 - zmatenost;
 - setřelá řeč;
 - závratě;
 - pocit slabosti.
- má **kožní problémy**. Přípravek Ojemda může způsobovat vyrážku včetně fotosenzitivity (stav, kdy se kůže stává velmi citlivou na sluneční světlo nebo jiné formy ultrafialového záření a může se snadno spálit). Snažte se, aby Vaše dítě nebylo přímo vystaveno slunci, protože to může vést ke kožním reakcím. V průběhu léčby přípravkem Ojemda používejte preventivní opatření jako je použití opalovacího krému (SPF \geq 50), slunečních brýlí a/nebo ochranného oděvu. Lékař může v závislosti na závažnosti reakce léčbu přerušit, snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte rozvinou problémy zahrnující
 - vyvýšené hrbolky na zabarvených skvrnách na kůži;
 - olupování, zarudnutí nebo podráždění kůže;
 - puchýře;
 - vyrážku.

Co bude lékař Vašeho dítěte před léčbou a během ní kontrolovat

- Vaše dítě bude před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a pravidelně během léčby přípravkem Ojemda podstupovat krevní testy ke kontrole funkce jater. Je to proto, že přípravek Ojemda může způsobit problémy s játry. Pokud k tomu dojde, může lékař léčbu přerušit nebo trvale ukončit nebo snížit dávku.
- Lékař bude sledovat růst Vašeho dítěte před zahájením léčby, pravidelně během léčby a po ukončení léčby. Je to proto, že přípravek Ojemda může zpomalit rychlost růstu Vašeho dítěte.

Děti mladší než 6 měsíců

Přípravek Ojemda se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 měsíců. V této věkové skupině nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Ojemda

Před zahájením léčby přípravkem Ojemda informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě užívá, v nedávné době užívalo nebo možná bude užívat jakékoli jiné léky. Patří sem i léky dostupné bez lékařského předpisu.

Je to velmi důležité, protože některé léky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku Ojemda nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vašeho dítěte vyskytnou nežádoucí účinky. Přípravek Ojemda může také ovlivnit způsob působení některých jiných léků.

- gemfibrozil, lék používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu a tuků v krvi
- karbamazepin, lék používaný k zastavení záchvatů křečí
- takrolimus: lék používaný k potlačení imunitního systému těla nebo k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu tělem

- antikoncepce: pokud užíváte hormonální perorální antikoncepci, musíte také používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a plodnost)

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě užívá některý z těchto léků (nebo pokud si nejste jistý(á)). Lékař může rozhodnout o úpravě dávky.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Ačkoli se tento lék bude používat především u malých dětí, může být použit i u starších pacientek, které mohou otěhotnět. Tato část je určena těmto pacientkám

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Ojemda může potenciálně poškodit nenarozené dítě.
- Pokud otěhotníte v průběhu užívání tohoto přípravku, okamžitě to sdělte lékaři. Data ze studií na zvířatech ukázala, že přípravek Ojemda může poškodit nenarozené dítě.

Pokud Vaše dcera může otěhotnět, lékař provede test dříve než zahájí léčbu přípravkem Ojemda.

Antikoncepce

Pokud by Vaše dcera mohla otěhotnět, musí během léčby přípravkem Ojemda a po dobu nejméně 28 dnů po užití poslední dávky přípravku Ojemda používat spolehlivou metodu antikoncepce.

Metody prevence početí obsahující hormony (jako jsou antikoncepční pilulky, injekce nebo náplasti) nemusí během léčby přípravkem Ojemda fungovat dobře. Aby se zabránilo riziku otěhotnění v průběhu užívání přípravku Ojemda, má být použita účinná nehormonální bariérová metoda prevence početí (např. kondom). Požádejte o radu lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže Váš syn může zplodit dítě, má během léčby přípravkem Ojemda a 2 týdny po poslední dávce přípravku Ojemda používat účinnou nehormonální metodu prevence početí (antikoncepci).

Kojení

Není známo, zda může přípravek Ojemda přecházet do mateřského mléka. Vaše dítě nemá během léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby kojit. Promluvte si s lékařem o nejlepším způsobu krmení dítěte během této doby.

Plodnost

Účinky přípravku Ojemda na plodnost nejsou známy. Tento lék může potenciálně ovlivnit plodnost mužů a žen a účinky nemusí být vratné. Možnosti, jak zlepšit šance Vašeho dítěte na budoucí početí, je třeba prodiskutovat s jeho lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ojemda může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost Vašeho dítěte řídit, jezdit na kole/koloběžce, obsluhovat stroje nebo se účastnit jiných činností, které vyžadují pozornost. Pokud má Vaše dítě problémy se zrakem, cítí se unavené nebo slabé nebo má málo energie, má se takovým aktivitám vyhnout.

Popis těchto účinků najdete v bodě 4.

Pokud si nejste něčím jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nemoc, příznaky a situace ohledně léčby Vašeho dítěte mohou také ovlivnit jeho schopnost účastnit se těchto činností.

Přípravek Ojemda obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 100mg tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ojemda podává

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Jakou dávku podat

O správné dávkce přípravku Ojemda rozhodně lékař na základě velikosti plochy povrchu těla Vašeho dítěte, včetně jeho tělesné hmotnosti a výšky.

Pokud se u Vašeho dítěte objeví nežádoucí účinky, lékař může rozhodnout, že bude dostávat menší dávku.

Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud z ní bude mít dítě prospěch a neobjeví se žádné nepříjemné nežádoucí účinky.

Jak přípravek podat

Vaše dítě má tablety polykat celé a zapíjet je vodou. Tablety se nesmí žvýkat, krájet ani drtit. Pokud dítě nemůže polykat tablety, přípravek Ojemda je k dispozici také ve formě prášku pro perorální suspenzi.

Podávejte přípravek Ojemda jednou týdně s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste podal(a) více přípravku Ojemda, než jste měl(a)

Pokud jste podal(a) příliš velkou dávku přípravku Ojemda, **poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou**. Pokud je to možné, ukažte jim balení přípravku Ojemda a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Ojemda podat

- Pokud je týdenní dávka přípravku Ojemda opožděná o 3 dny nebo méně, podejte ji, jakmile si vzpomenete. Další dávku podejte svému dítěti v následující pravidelně plánovaný den.
- Pokud je dávka přípravku Ojemda opožděná o více než 3 dny, vynechte ji a další dávku podejte svému dítěti v následující pravidelně plánovaný den.

Jestliže Vaše dítě po užití přípravku Ojemda zvrací

Jestliže Vaše dítě ihned po užití přípravku Ojemda zvrací, podejte mu dávku znovu. Pokud si nejste jistý(á), zda máte podat další dávku, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) přípravek Ojemda podávat

Přípravek Ojemda podávejte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte tento přípravek používat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud má Vaše dítě některý z následujících příznaků:

- Závažné krvácení jako je krvácení z nosu, které nejde zastavit.
- Znamky krvácení nádoru, jako je náhlé brnění, slabost, necitlivost nebo náhlá a silná bolest hlavy, pocit na zvracení nebo zvracení, zmatenost nebo setřelá řeč.
- Vyrážka, vyrážka podobná akné, olupování, zarudnutí nebo podráždění kůže, hrbolky nebo drobné pupínky, puchýře. Mohou to být známky závažných kožních vyrážek.
- Spálení sluncem po vystavení slunci. Doporučuje se používat preventivní opatření proti vystavení slunečnímu záření, jako je použití opalovacího krému (SPF \geq 50), slunečních brýlí a/nebo ochranného oděvu.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Změny barvy vlasů
- Únava (vyčerpání)
- Nízký počet červených krvinek, což může způsobit únavu a bledou kůži (anémie)
- Zvýšená hladina enzymů (zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi), což je enzym, který se které se uvolňuje do krve při poškození svalů
- Zvracení
- Nízké hladiny fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- Bolest hlavy
- Suchá kůže
- Horečka (pyrexie)
- Pomalý růst (růstová retardace)
- Akné
- Zvýšené hladiny enzymů, které se nacházejí v játrech Vašeho dítěte (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy)
- Zvýšené hladiny enzymů (zvýšená hladina laktátdehydrogenázy) což může ukazovat, že Vaše dítě má nějaký druh poškození tkáně.
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zácpa
- Infekce nosu a hrdla (infekce horních cest dýchacích)
- Otok (edém)
- Infekce nehtového lůžka (paronychium)
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest břicha
- Nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)
- Zánět sliznice ústní dutiny (stomatitida)
- Svědění kůže (pruritus)
- Průjem
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Zvýšené hladiny enzymů, které se nacházejí v játrech Vašeho dítěte (zvýšená hladina alaninaminotransferázy)
- Bolest v končetinách
- Změny barvy kůže (kožní diskolorace)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Bolest svalů (myalgie)
- Snížení počtu lymfocytů, což je typ bílých krvinek
- Zvýšené hladiny produktu rozpadu červených krvinek (zvýšený bilirubin v krvi)
- Nízké hladiny albuminu v krvi (hypalbuminemie)
- Nízké hladiny sodíku v krvi (hyponatremie)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Virová infekce
- Snížení počtu bílých krvinek
- Zrudnutí kůže

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zvýšení počtu eozinofilů, což je typ bílých krvinek
- Zánět okrajů očních víček (blefaritida)
- Suché oči

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ojemda uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ojemda obsahuje

- Léčivou látkou je tovorafenib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tovorafenibu.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, kopovidon, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulóza.

Potahová vrstva tablety: hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jak přípravek Ojemda vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ojemda 100 mg jsou oranžové, oválné potahované tablety s vyraženým „100“ na jedné straně a „D101“ na druhé straně. Jsou dodávány v blistrech po 4, 5 nebo 6 potahovaných tabletách. Jedna krabička obsahuje 16, 20 nebo 24 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paříž
Francie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ojemda 25 mg/ml prášek pro perorální suspenzi tovorafenib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny Vám nebo Vašemu dítěti – ale v příbalové informaci bude uvedeno pouze „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ojemda a k čemu se podává
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ojemda podávat
3. Jak se přípravek Ojemda podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ojemda uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ojemda a k čemu se podává

Přípravek Ojemda obsahuje léčivou látku tovorafenib a patří do skupiny léků známých jako inhibitory proteinkinázy.

Používá se u pacientů ve věku 6 měsíců a starších k léčbě gliomu nízkého stupně malignity u dětí. Jedná se o typ mozkového nádoru, který se tvoří v gliových buňkách, které podporují a chrání nervové buňky v mozku a míše. Klasifikační stupeň gliomu 1 až 4 udává, jak agresivní jsou nádorové buňky. Gliomy stupně 1 a 2 jsou považovány za gliomy nízkého stupně.

Přípravek Ojemda se používá u pacientů ve věku 6 měsíců a starších, jejichž mozkový nádor:

- má abnormalitu v genu BRAF (fúzi nebo přestavbu genu BRAF nebo mutaci BRAF V600) a
- vrátil se po předchozí léčbě nebo na předchozí léčbu nereagoval.

Před zahájením léčby provede lékař test, aby se ujistil, že je přípravek Ojemda pro Vaše dítě vhodný.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ojemda podávat

Nepodávejte přípravek Ojemda

- Jestliže je Vaše dítě alergické na tovorafenib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Ojemda se poraďte s lékařem Vašeho dítěte. Lékař musí vědět, zda Vaše dítě:

- má **problémy s krvácením. Přípravek Ojemda může způsobit problémy s krvácením včetně krvácení uvnitř nádoru.** Používání léků, které brání srážení krve, jako jsou přípravky na ředění krve nebo protidestičkové léky, může zvýšit riziko těchto problémů s krvácením během léčby přípravkem Ojemda. Pokud se objeví potíže s krvácením, lékař může v závislosti na jejich závažnosti léčbu přerušit, předepsat pokračování se sníženou dávkou nebo trvale ukončit léčbu přípravkem Ojemda. Okamžitě informujte lékaře, pokud se u Vašeho dítěte rozvinou problémy zahrnující
 - krvácení z nosu;
 - bolest hlavy;
 - vykašlávání krve nebo krevních sraženin;
 - zvracení krve nebo zvratků, které vypadají jako kávová sedlina;
 - červená nebo černá dehtovitá stolice;
 - zmatenost;
 - setřelá řeč;
 - závratě;
 - pocit slabosti.
- má **kožní problémy.** Přípravek Ojemda může způsobovat vyrážku včetně fotosenzitivity (stav, kdy se kůže stává velmi citlivou na sluneční světlo nebo jiné formy ultrafialového záření a může se snadno spálit). Snažte se, aby Vaše dítě nebylo přímo vystaveno slunci, protože to může vést ke kožním reakcím. V průběhu léčby přípravkem Ojemda používejte preventivní opatření jako je použití opalovacího krému (SPF \geq 50), slunečních brýlí a/nebo ochranného oděvu. Lékař může v závislosti na závažnosti reakce léčbu přerušit, snížit dávku nebo léčbu trvale ukončit. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte rozvinou problémy zahrnující
 - vyvýšené hrbolky na zabarvených skvrnách na kůži;
 - olupování, zarudnutí nebo podráždění kůže;
 - puchýře;
 - vyrážku.

Co bude lékař Vašeho dítěte před léčbou a během ní kontrolovat

- Vaše dítě bude před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a pravidelně během léčby přípravkem Ojemda podstupovat krevní testy, ke kontrole funkce jater. Je to proto, že přípravek Ojemda může způsobit problémy s játry. Pokud k tomu dojde, může lékař léčbu přerušit nebo trvale ukončit nebo snížit dávku.
- Lékař bude sledovat růst Vašeho dítěte před zahájením léčby, pravidelně během léčby a po ukončení léčby. Je to proto, že přípravek Ojemda může zpomalit rychlost růstu Vašeho dítěte.

Děti mladší než 6 měsíců

Přípravek Ojemda se nedoporučuje používat u dětí mladších 6 měsíců. V této věkové skupině nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Ojemda

Před zahájením léčby přípravkem Ojemda informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě užívá, v nedávné době užívalo nebo možná bude užívat jakékoli jiné léky. Patří sem i léky dostupné bez lékařského předpisu.

Je to velmi důležité, protože některé léky mohou ovlivnit způsob účinku přípravku Ojemda nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vašeho dítěte vyskytnou nežádoucí účinky. Přípravek Ojemda může také ovlivnit způsob působení některých jiných léků.

- gemfibrozil, lék používaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu a tuků v krvi
- karbamazepin, lék používaný k zastavení záchvatů křečí
- takrolimus: lék používaný k potlačení imunitního systému těla nebo k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu tělem

- antikoncepce: pokud užíváte hormonální perorální antikoncepci, musíte také používat spolehlivou bariérovou metodu antikoncepce (viz Těhotenství, kojení a plodnost)

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud Vaše dítě užívá některý z těchto léků (nebo pokud si nejste jistý(á)). Lékař může rozhodnout o úpravě dávky.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Ačkoli se tento lék bude používat především u malých dětí, může být použit i u starších pacientek, které mohou otěhotnět. Tato část je určena těmto pacientkám

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Ojemda může potenciálně poškodit nenarozené dítě.
- Pokud otěhotníte v průběhu užívání tohoto přípravku, okamžitě to sdělte lékaři. Data ze studií na zvířatech ukázala, že přípravek Ojemda může poškodit nenarozené dítě.

Pokud Vaše dcera může otěhotnět, lékař provede test, dříve, než zahájí léčbu přípravkem Ojemda.

Antikoncepce

Pokud by Vaše dcera mohla otěhotnět, musí během léčby přípravkem Ojemda a po dobu nejméně 28 dnů po užití poslední dávky přípravku Ojemda používat spolehlivou metodu antikoncepce.

Metody prevence početí obsahující hormony (jako jsou antikoncepční pilulky, injekce nebo náplasti) nemusí během léčby přípravkem Ojemda fungovat dobře. Aby se zabránilo riziku otěhotnění v průběhu užívání přípravku Ojemda, má být použita účinná nehormonální bariérová metoda prevence početí (např. kondom). Požádejte o radu lékaře nebo zdravotní sestru.

Jestliže Váš syn může zplodit dítě máběhem léčby přípravkem Ojemda a 2 týdny po poslední dávce přípravku Ojemda používat účinnou nehormonální metodu prevence početí (antikoncepci).

Kojení

Není známo, zda může přípravek Ojemda přecházet do mateřského mléka. Vaše dítě nemá během léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby kojít. Promluvte si s lékařem o nejlepším způsobu krmení dítěte během této doby.

Plodnost

Účinky přípravku Ojemda na plodnost nejsou známy. Tento lék může potenciálně ovlivnit plodnost mužů a žen a účinky nemusí být vratné. Možnosti, jak zlepšit šance Vašeho dítěte na budoucí početí, je třeba prodiskutovat s jeho lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ojemda může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost Vašeho dítěte řídit, jezdit na kole/koloběžce, obsluhovat stroje nebo se účastnit jiných činností, které vyžadují pozornost. Pokud má Vaše dítě problémy se zrakem, cítí se unavené nebo slabé nebo má málo energie, má se takovým aktivitám vyhnout.

Popis těchto účinků najdete v bodě 4.

Pokud si nejste něčím jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Nemoc, příznaky a situace ohledně léčby Vašeho dítěte mohou také ovlivnit jeho schopnost účastnit se těchto činností.

Přípravek Ojemda obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné lahvičce s práškem pro perorální suspenzi, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ojemda podává

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

Jakou dávku podat

O správné dávce přípravku Ojemda rozhodně lékař na základě velikosti plochy povrchu těla Vašeho dítěte, včetně jeho tělesné hmotnosti a výšky

Pokud se u Vašeho dítěte objeví nežádoucí účinky, lékař může rozhodnout, že bude dostávat menší dávku.

Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud z ní bude mít dítě prospěch a neobjeví se žádné nepříjemné nežádoucí účinky.

Jak přípravek podat

Přečtěte si návod k použití na konci této příbalové informace, kde naleznete informace o tom, jak prášek pro perorální suspenzi připravit a podat.

Podávejte přípravek Ojemda jednou týdně s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste podal(a) více přípravku Ojemda, než jste měl(a)

Pokud jste podal(a) příliš velkou dávku přípravku Ojemda, **poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou**. Pokud je to možné, ukažte jim balení přípravku Ojemda a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek Ojemda podat

- Pokud je týdenní dávka přípravku Ojemda opožděná o 3 dny nebo méně, podejte ji, jakmile si vzpomenete. Další dávku podejte svému dítěti v následující pravidelně plánovaný den.
- Pokud je dávka přípravku Ojemda opožděná o více než 3 dny, vynechte ji a další dávku podejte svému dítěti v následující pravidelně plánovaný den.

Jestliže Vaše dítě po užití přípravku Ojemda zvrací

Jestliže Vaše dítě ihned po užití přípravku Ojemda zvrací, podejte mu dávku znovu. Pokud si nejste jistý(á), zda máte podat další dávku, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) přípravek Ojemda podávat

Přípravek Ojemda podávejte tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte, pokud Vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte tento přípravek používat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud má Vaše dítě některý z následujících příznaků:

- Závažné krvácení jako je krvácení z nosu, které nejde zastavit.
- Znamky krvácení nádoru, jako je náhlé brnění, slabost, necitlivost nebo náhlá a silná bolest hlavy, pocit na zvracení nebo zvracení, zmatenost nebo setřelá řeč.
- Vyrážka, vyrážka podobná akné, olupování, zarudnutí nebo podráždění kůže, hrbolky nebo drobné pupínky, puchýře. Mohou to být známky závažných kožních vyrážek.
- Spálení sluncem po vystavení slunci. Doporučuje se používat preventivní opatření proti vystavení slunečnímu záření, jako je použití opalovacího krému (SPF \geq 50), slunečních brýlí a/nebo ochranného oděvu.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Změny barvy vlasů
- Únava (vyčerpání)
- Nízký počet červených krvinek, což může způsobit únavu a bledou kůži (anémie)
- Zvýšená hladina enzymů (zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi), což je enzym, který se které se uvolňuje do krve při poškození svalů
- Zvracení
- Nízké hladiny fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- Bolest hlavy
- Suchá kůže
- Horečka (pyrexie)
- Pomalý růst (růstová retardace)
- Akné
- Zvýšené hladiny enzymů, které se nacházejí v játrech Vašeho dítěte (zvýšená hladina aspartátaminotransferázy)
- Zvýšené hladiny enzymů (zvýšená hladina laktátdehydrogenázy) což může ukazovat, že Vaše dítě má nějaký druh poškození tkáně.
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zácpa
- Infekce nosu a hrdla (infekce horních cest dýchacích)
- Otok (edém)
- Infekce nehtového lůžka (paronychium)
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest břicha
- Nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)
- Zánět sliznice ústní dutiny (stomatitida)
- Svědění kůže (pruritus)
- Průjem
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Zvýšené hladiny enzymů, které se nacházejí v játrech Vašeho dítěte (zvýšená hladina alaninaminotransferázy)
- Bolest v končetinách)
- Změny barvy kůže (kožní diskolorace)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Bolest svalů (myalgie)
- Snížení počtu lymfocytů, což je typ bílých krvinek
- Zvýšené hladiny produktu rozpadu červených krvinek (zvýšený bilirubin v krvi)
- Nízké hladiny albuminu v krvi (hypalbuminemie)
- Nízké hladiny sodíku v krvi (hyponatremie)
- Bolest kloubů (artralgie)
- Virová infekce
- Snížení počtu bílých krvinek
- Zrudnutí kůže

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Zvýšení počtu eozinofilů, což je typ bílých krvinek
- Zánět okrajů očních víček (blefaritida)
- Suché oči

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ojemda uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku na lahvičce a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Suspenze musí být použita do 15 minut od rekonstituce.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je bezpečnostní těsnění pod víčkem porušené nebo chybí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ojemda obsahuje

- Léčivou látkou je tovorafenib. Jedna lahvička obsahuje 300 mg tovorafenibu. Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička prášku pro perorální suspenzi 12 ml tovorafenibu o koncentraci 25 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou: kopovidon, mikrokrystalická celulóza, mannitol (E421), natrium-lauryl-sulfát, simetikon, maltodextrin, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sukralóza, umělé jahodové aroma (obsahující maltodextrin, triacetin, umělé aroma).

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Jak přípravek Ojemda vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ojemda 25 mg/ml prášek pro perorální suspenzi je bílý až téměř bílý prášek v lahvičce z čirého skla, zabalený společně se zatlačovacím adaptérem na lahvičku a 20ml dávkovací stříkačkou pro perorální podání.

Jeden ml rekonstituovaného přípravku Ojemda prášek pro perorální suspenzi s jahodovou příchutí obsahuje 25 mg tovorafenibu. Po rekonstituci obsahuje jedna lahvička ve 12 ml perorální suspenze 300 mg tovorafenibu o koncentraci 25 mg/ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paříž
Francie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

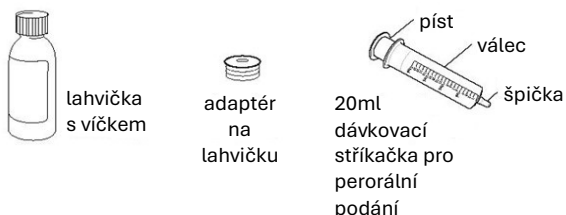
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ

Před přečtením tohoto návodu k použití si nejprve přečtěte příbalovou informaci.

Tento návod k použití obsahuje důležité informace o tom, jak připravit, odměřit a podat dávku přípravku Ojemda 25 mg/ml prášek pro perorální suspenzi.

- Pozorně si přečtěte tento návod k použití předtím, než poprvé připravíte, odměříte a podáte dávku přípravku Ojemda, a pokaždé, když dostanete nové balení, protože se mohou objevit nové informace. Tato informace nemá nahradit konzultaci s lékařem ohledně léčby nebo zdravotního stavu Vašeho dítěte.
- Lékař nebo lékárník Vám mají ukázat, jak dávku přípravku Ojemda správně připravit, odměřit a podat. Pokud máte dotazy, poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.
- Přípravek Ojemda podávejte přesně tak, jak Vám lékař řekne.
- Přípravek Ojemda obdržíte v krabici obsahující lahvičku s práškem, 20ml dávkovací stříkačku pro perorální podání a adaptér na lahvičku. Pokud jedna nebo více z těchto položek chybí, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.
- Lahvička je skleněná. Nepoužívejte lahvičku, pokud je rozbitá nebo poškozená. Nepoužívejte přípravek Ojemda, pokud je bezpečnostní těsnění pod víčkem porušené nebo chybí. Požádejte lékaře nebo lékárníka o novou lahvičku.
- Nepoužívejte přípravek Ojemda po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabici za EXP. Jestliže doba použitelnosti uplynula, obraťte se na svého lékárníka.
- K přípravě přípravku Ojemda použijte pouze vodu o pokojové teplotě.
- Každá dávka **musí být podána do 15 minut** po přípravě léku.
- Každá lahvička, adaptér na lahvičku a stříkačka k přípravku Ojemda jsou určeny **pouze k jednorázovému použití**.
- Uchovávejte lahvičku, adaptér na lahvičku a stříkačku mimo dosah dětí.

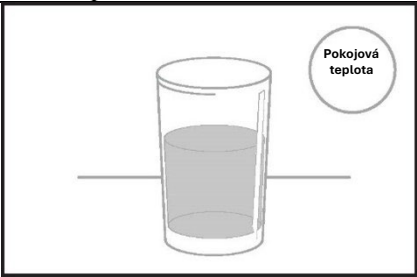
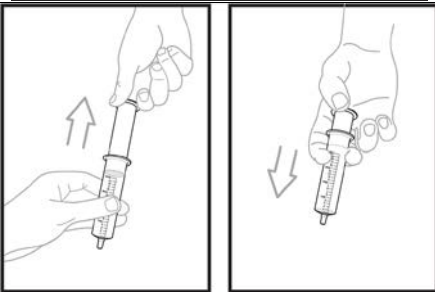
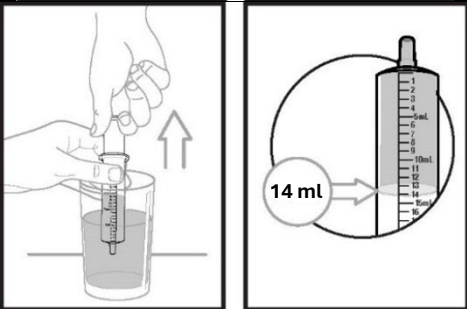
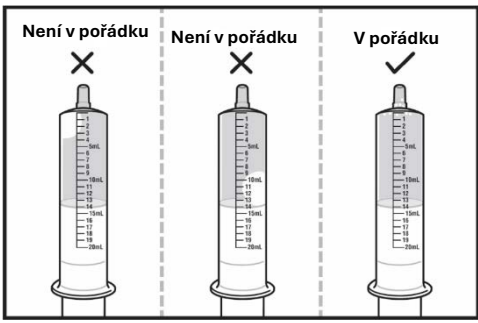
Připravte si následující dodané komponenty:	
Obsaženo v krabici:  <p>lahvička s víčkem</p> <p>adaptér na lahvičku</p> <p>20ml dávkovací stříkačka pro perorální podání</p>	Není obsaženo v krabici: <ul style="list-style-type: none">• 1 prázdná čistá nádobka• voda o pokojové teplotě (15 až 30 °C)• stříkačka ENFit a adaptér ENFit (pokud používáte nebo podáváte přípravek Ojemda prášek pro perorální suspenzi výživovou sondou)


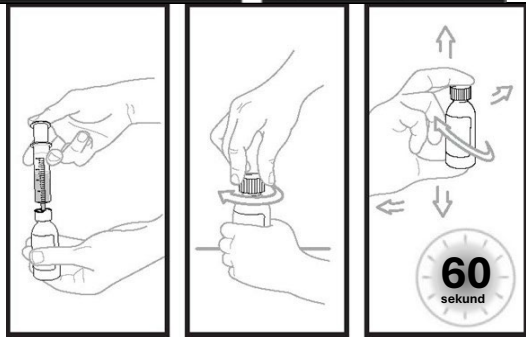
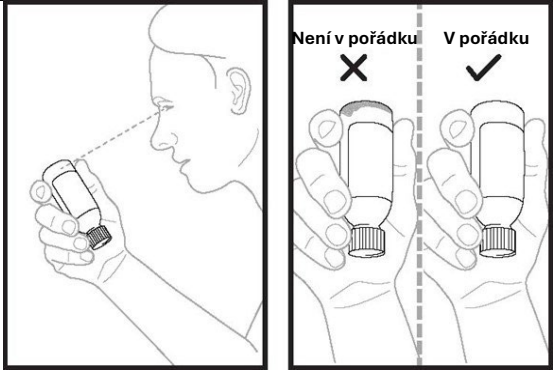

Vždy používejte dodanou dávkovací stříkačku pro perorální podání, abyste byl(a) schopen(a) správně odměřit předepsanou dávku. Dvacetimililitrová dávkovací stříkačka pro perorální podání je opatřena ryskami, aby Vám pomohla správně odměřit předepsanou dávku přípravku Ojemda. Válec dávkovací stříkačky pro perorální podání má značky v mililitrech (ml).

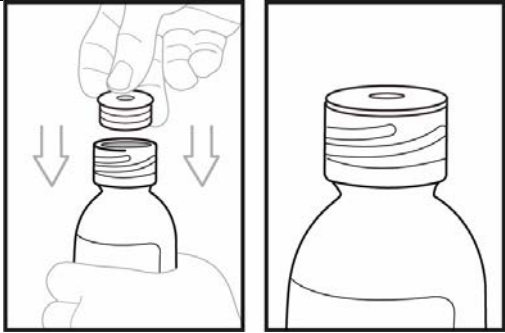
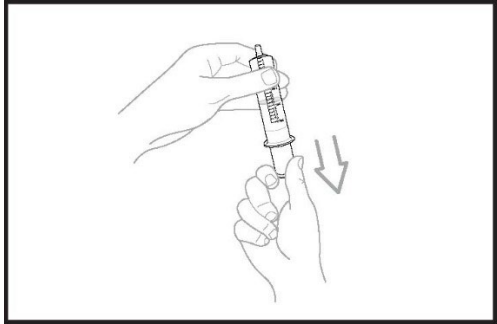
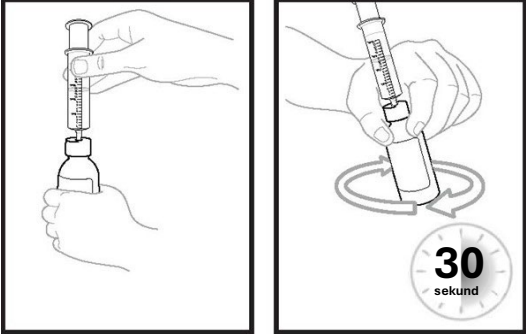
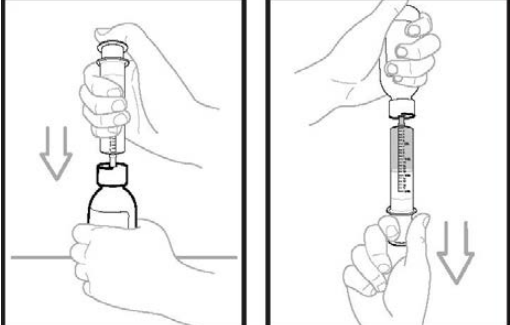
Poznámka: Pro podání předepsané dávky přípravku Ojemda může být nutné připravit 2 lahvičky s práškem. Pokud jsou vyžadovány 2 lahvičky:

- do každé lahvičky vždy přidejte přesně 14 ml vody o pokojové teplotě a

- připravte a podejte dávku přípravku Ojemda z první lahvičky a poté opakujte stejný postup, abyste připravil(a) a podal(a) dávku přípravku Ojemda z druhé lahvičky.
- Přípravek Ojemda lze podávat ústy 20ml dávkovací stříkačkou pro perorální podání nebo výživovou sondou o **minimální** velikosti 12 French s použitím stříkačky ENFit.
 - Pokud přípravek Ojemda podáváte **ústí**, postupujte podle oddílu A, **kroky 1 až 19**.
 - Pokud přípravek Ojemda podáváte **výživovou sondou**, postupujte podle oddílu B, **kroky 20 až 25**.

ODDÍL A: PODÁVÁNÍ STŘÍKAČKOU PRO PERORÁLNÍ PODÁNÍ	
Krok 1. Před přípravou, odměřením a podáním dávky přípravku Ojemda si umyjte a osušte ruce.	
Krok 2. Položte dodané komponenty na čistou, rovnou pracovní plochu.	
Krok 3. Naplňte nádobku do poloviny vodou o pokojové teplotě (okolo 15 až 30 °C). Nepoužívejte studenou vodu.	
Krok 4. Z dávkovací stříkačky pro perorální podání odstraňte vzduch. Vytáhněte píst dávkovací stříkačky pro perorální podání tak daleko, jak to půjde, a poté jej zatlačte zpět do stříkačky až nadoraz. To pomůže odstranit veškerý vzduch uvnitř.	
Krok 5. Ponořte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání do vody. Vytáhněte píst a natáhněte vodu do dávkovací stříkačky pro perorální podání až ke značce 14 ml.	
Krok 6. Vyjměte dávkovací stříkačku pro perorální podání z nádoby. Otočte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou vzduchové bubliny. Pokud se v dávkovací stříkačce pro perorální podání objeví velké vzduchové bubliny, vytlačte vodu zpět do nádoby a poté vytažením pístu vodu znovu natáhněte ke značce 14 ml . Krok 6 opakujte , dokud nejsou přítomny žádné velké vzduchové bubliny. Malé vzduchové bubliny nevadí. Dávkovací stříkačku pro perorální podání odložte stranou.	

<p>Krok 7. Otevřete lahvičku s práškem tak, že pevně zatlačíte na víčko a otočíte jím doleva (proti směru hodinových ručiček).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Víčko nevyhazujte. • Odstraňte bezpečnostní těsnění. <p>Nepoužívejte lahvičku s práškem, pokud je bezpečnostní těsnění pod víčkem porušené nebo chybí. Pokud je bezpečnostní těsnění porušené, obraťte se na lékaře nebo lékárníka.</p>	
<p>Krok 8. Vložte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání do hrdla lahvičky. Zatlačte na píst a vstříkněte do lahvičky přesně 14 ml vody.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vyjměte špičku vyprázdněné dávkovací stříkačky pro perorální podání z lahvičky a odložte stříkačku stranou. • Ihned nasadte víčko zpět na lahvičku tak, že jej tlačíte dolů a otáčíte jím doprava (ve směru hodinových ručiček). • Lahvičku po dobu 60 sekund řádně protřepávejte ve všech směrech. 	
<p>Krok 9: Otočte lahvičku dnem vzhůru a zkontrolujte, zda není na vnitřní straně lahvičky přichycený nějaký prášek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud v lahvičce stále vidíte prášek, pokračujte v třepání lahvičkou dalších 15 sekund, dokud prášek uvnitř lahvičky nezmizí. • Lahvičkou netřepajte déle než 2 minuty celkem. • Zkontrolujte lahvičku, abyste se ujistil(a), že už není vidět žádný prášek. • Pokud v lahvičce stále vidíte prášek, obraťte se na lékaře nebo lékárníka a požádejte o novou lahvičku. 	
<p>Krok 10. Znovu otočte lahvičku dnem vzhůru a kružte s ní po dobu 30 sekund.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lahvičku umístěte na rovnou, čistou pracovní plochu. • Odstraňte víčko a zkontrolujte, zda v hrdle lahvičky nejsou zachyceny žádné pevné částice. • Pokud v hrdle lahvičky vidíte pevné částice, lahvičku znovu uzavřete, otočte ji dnem vzhůru a kružte s ní dalších 15 sekund. • Nechte lahvičku odstát po dobu 60 sekund, aby se většina pěny usadila. <p>Poznámka: Pěna v lahvičce snižuje množství přípravku Ojemda pro perorální suspenzi.</p>	

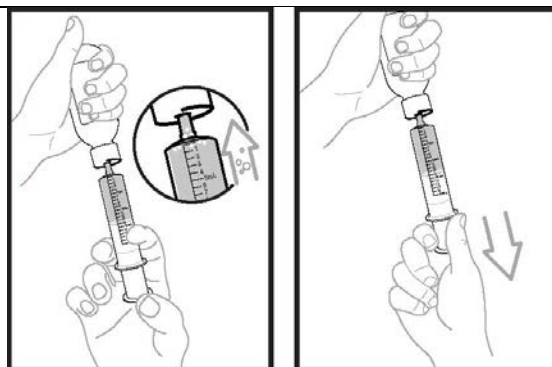
<p>Krok 11. Otevřete lahvičku tak, že pevně zatlačíte na víčko a otočíte jím doleva (proti směru hodinových ručiček). Víčko nevyhazujte. Pevně vsuňte do lahvičky adaptér na lahvičku tak, že ho těsně natlačíte na její horní část. Horní okraj adaptéru na lahvičku musí být v rovině s horní částí lahvičky. Po nasazení na lahvičku adaptér neodstraňujte.</p>	
<p>Krok 12. Zkontrolujte dávku v mililitrech (ml) předepsanou lékařem. Znovu vezměte dávkovací stříkačku pro perorální podání. Každá značka na dávkovací stříkačce pro perorální podání se rovná 1 ml. Natáhněte vzduch do dávkovací stříkačky pro perorální podání tak, že vytáhnete píst, dokud nedosáhnete předepsané dávky. Pokud je například předepsaná dávka 12 ml, povytáhnete píst dávkovací stříkačky pro perorální podání na značku 12 ml.</p>	
<p>Krok 13. Vložte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání do adaptéru na lahvičce.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Špička dávkovací stříkačky pro perorální podání má přesně zapadnout do otvoru adaptéru na lahvičce. • Nechte dávkovací stříkačku pro perorální podání připevněnou k lahvičce. Držte lahvičku s nasazenou dávkovací stříkačkou pro perorální podání v místě, kde se špička stříkačky vkládá do adaptéru na lahvičku, a kroužením míchejte perorální suspenzi po dobu 30 sekund. 	
<p>Krok 14. Vytlačte vzduch z dávkovací stříkačky pro perorální podání do lahvičky. Držte dávkovací stříkačku pro perorální podání na místě a otočte lahvičku dnem vzhůru. Abyste odměřil(a) předepsanou dávku, držte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání směrem vzhůru a táhněte píst dolů, dokud nebude horní část pístu na úrovni předepsané dávky v mililitrech.</p>	

Krok 15. S dávkovací stříkačkou pro perorální podání stále v lahvičce odstraňte všechny vzduchové bublinky ve stříkačce jemným zatlačením přípravku Ojemda zpět do lahvičky a následným zatažením za píst znovu natáhněte předepsanou dávku.

Opakujte **krok 15**, dokud nevidíte, že ve stříkačce zůstalo jen málo nebo žádné vzduchové bublinky, případně dokud do dávkovací stříkačky pro perorální podání nenatáhnete správnou dávku.

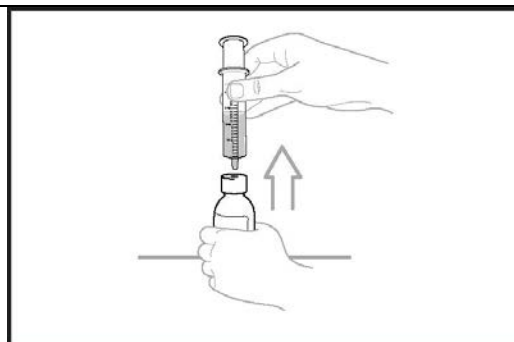
Poznámka: Použijte maximálně 12 ml přípravku Ojemda z každé připravené lahvičky.

- Pokud je předepsaná dávka vyšší než 12 ml (300 mg), rozdělte dávku co nejrovnoměrněji mezi jednotlivé připravené lahvičky.
- Pokud je například dávka 13 ml, odeberte 6 ml z první připravené lahvičky a 7 ml z druhé připravené lahvičky.



Krok 16: Ponechte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání v adaptéru na lahvičce a opatrně lahvičku otočte do svislé polohy. Lahvičku znovu postavte na rovnou pracovní plochu. Jemným tahem přímo nahoru pomalu vyjměte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání z adaptéru na lahvičce.

Nedržte dávkovací stříkačku pro perorální podání za píst, protože by se mohl vysunout ven.



Krok 17: Znovu zkontrolujte, zda je horní část pístu dávkovací stříkačky pro perorální podání na značce předepsané dávky v ml. Pokud nemáte nataženu správnou předepsanou dávku v ml, opakujte **kroky 15 až 17**.

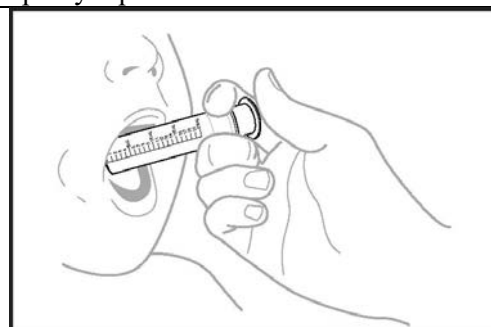
Pokud podáváte dávku přípravku Ojemda **úst**, pokračujte na **krok 18**.

Pokud podáváte dávku přípravku Ojemda výživovou sondou, přejděte do **oddílu B**.

Přípravek Ojemda **musí být podán do 15 minut** od přípravy k použití.

Krok 18. Aby Vaše dítě mohlo užít nebo dostat dávku přípravku Ojemda, musí sedět vzpřímeně. Umístěte špičku dávkovací stříkačky pro perorální podání do úst směrem k vnitřní straně tváře.

- Tlačení na píst pomalu vytlačte lék do úst.
- Netlačte na píst příliš silně. Může to způsobit dušení.
- Během podávání přípravku Ojemda nechte dítě polykat. Ihned po požití přípravku Ojemda může Vaše dítě pít tekutiny.
- Ujistěte se, že jste podal(a) celou dávku přípravku Ojemda.
- Pokud jsou k přípravě předepsané dávky zapotřebí 2 lahvičky přípravku Ojemda, opakujte **kroky 1 až 18 z oddílu A** pro druhou lahvičku.
- Pokud není připravená perorální suspenze přípravku Ojemda podána do 15 minut, zlikvidujte ji.



Krok 19: Pokyny „**Jak zlikvidovat použité, prošlé nebo nepoužité lahvičky přípravku Ojemda a dávkovací stříkačky pro perorální podání**“ uvádí **oddíl C**.

ODDÍL B: PODÁVÁNÍ VÝŽIVOVOU SONDOU

Před podáním dávky **perorální suspenze** přípravku Ojemda výživovou sondou si přečtěte následující informace a poraďte se s lékařem dítěte a teprve poté pokračujte ke **kroku 20**:

- Přípravek Ojemda může být podáván výživovou sondou podle pokynů lékaře.
- Používejte pouze výživovou sondu **o minimálním průměru 12 French**.
- K **přípravě** každé dávky přípravku Ojemda v lahvičce vždy použijte 20ml dávkovací stříkačku pro perorální podání (je součástí balení).
- K **odměření** a **podání** každé dávky přípravku Ojemda výživovou sondou vždy použijte 20ml stříkačku ENFit a adaptér ENFit (nejsou součástí balení).

Krok 20. Před podáním dávky přípravku Ojemda propláchněte výživovou sondu dle pokynů výrobce.

Krok 21:

Podle **kroků 1 až 11** v **oddíle A** připravte přípravek Ojemda s použitím 20ml dávkovací stříkačky pro perorální podání.

Poté postupujte podle **kroků 12 až 17** v **oddíle A** a natáhněte dávku přípravku Ojemda pro Vaše dítě pomocí stříkačky ENFit a adaptéru ENFit.

Krok 22: Připojte 20ml stříkačku ENFit obsahující přípravek Ojemda k výživové sondě.

Krok 23: Stálým tlakem na píst podejte celou dávku přípravku Ojemda přes výživovou sondu.

Krok 24: Po podání každé dávky přípravku Ojemda propláchněte výživovou sondu podle pokynů výrobce. Pokud jsou zapotřebí 2 lahvičky, **opakujte krok 21** a ihned podejte zbytek dávky.

Krok 25: Přejděte do **oddílu C**, kde naleznete pokyny „**Jak zlikvidovat použité, prošlé nebo nepoužité lahvičky přípravku Ojemda a dávkovací stříkačky pro perorální podání**“.

Oddíl C: Jak zlikvidovat použité, prošlé nebo nepoužité lahvičky přípravku Ojemda a dávkovací stříkačky pro perorální podání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNĚNÉ REGISTRACE PŘÍPRAVKU

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmíněná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.