

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ojemda 100 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 100 mg tovorafenib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet).

Orange, ovale filmoovertrukne tabletter (16 mm i længden og 9 mm i bredden) præget med "100" på den ene side og "D101" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ojemda er indiceret som monoterapi til behandling af patienter i alderen 6 måneder og ældre med pædiatrisk lavgradsgliom (LGG) med en BRAF-genfusion eller -omlejring eller med en BRAF V600-mutation, som har vist sygdomsprogression efter en eller flere tidligere systemiske behandlinger (for biomarkørbaseret patientselektion, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med tovorafenib skal indledes og kontrolleres af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Patientselektion

Inden behandlingen med tovorafenib opstartes, skal BRAF-genfusion eller -omlejring eller BRAF V600-mutation bekræftes ved hjælp af et CE-mærket *in vitro* diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med det tilsvarende formål. Hvis et CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, skal BRAF-genfusion eller -omlejring eller mutation i BRAF V600 bekræftes ved hjælp af en alternativ valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis af tovorafenib baseret på legemsoverflade er 380 mg/m² én gang ugentligt. Den maksimale anbefalede dosis er 600 mg én gang ugentligt (se tabel 1).

Ojemda kan administreres som en tablet med øjeblikkelig frigivelse (se tabel 1) eller som en oral suspension (se produktresuméet for tovorafenib 25 mg/ml pulver til oral suspension).

Der er ikke fastsat en anbefalet dosis til patienter med en legemsoverflade på mindre end 0,3 m².

Tabel 1: Anbefalet dosis baseret på legemsoverflade

Legemsoverflade	Anbefalet dosis (én gang ugentligt)
0,30-0,89 m ²	Se produktresuméet for tovorafenib pulver til oral suspension
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Behandlingsvarighed

Behandlingen med tovorafenib bør fortsættes én gang ugentligt indtil sygdomsprogression, tab af klinisk virkning eller indtil udvikling af uacceptabel toksicitet.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dosis bliver glemt i 3 dage eller mindre, skal den glemte dosis tages hurtigst muligt, og den næste dosis skal tages på den næste planlagte dag.

Hvis en dosis bliver glemt i mere end 3 dage, skal den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal tages på den næste planlagte dag.

Der skal gå minimum 4 dage mellem doserne.

Opkastning

I tilfælde af opkastning umiddelbart efter indtagelse af en dosis, bør en ny dosis indtages.

Dosisjustering

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen.

De anbefalede dosisreduktioner i tilfælde af bivirkninger for tovorafenib tabletter er angivet i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosisreduktioner ved bivirkninger

Legemsoverflade	Første dosisreduktion	Anden dosisreduktion
0,30-1,12 m ²	Administrer den orale suspension én gang ugentligt (se produktresuméet for tovorafenib pulver til oral suspension)	Administrer den orale suspension én gang ugentligt (se produktresuméet for tovorafenib pulver til oral suspension)
1,13-1,39 m ²	400 mg én gang ugentligt	Administrer den orale suspension én gang ugentligt (se produktresuméet for tovorafenib pulver til oral suspension)
≥ 1,40 m ²	500 mg én gang ugentligt	400 mg én gang ugentligt

De anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger for tovorafenib er angivet i tabel 3.

Tabel 3: Anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger

Sværhedsgrad af bivirkning^a	Dosisjustering^b
<i>Blødning og intratumoral blødning</i>	
• Intolerabel grad 2 • Grad 3	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Første forekomst af enhver grad 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Tilbagevendende forekomst af grad 4	Permanent seponering.
<i>Hudtoksicitet herunder fotosensitivitet</i>	
• Intolerabel grad 2 • Grad 3 eller 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
<i>Leverrelaterede bivirkninger</i>	
• Grad 3 ASAT eller ALAT • Grad 3 bilirubin	Seponér behandlingen midlertidigt. Hvis der sker bedring til grad ≤ 2 eller til <i>baseline</i> , genoptages behandlingen som følger: - Hvis laboratorieafvigelse normaliseres inden for 8 dage, kan behandlingen genoptages med samme dosis. - Hvis laboratorieafvigelse ikke normaliseres inden for 8 dage, genoptages behandlingen med reduceret dosis.
• Første forekomst af enhver grad 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Tilbagevendende forekomst af grad 4	Permanent seponering.
<i>Andre bivirkninger</i>	
• Intolerabel grad 2 • Grad 3	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Grad 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.

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

^b Se tabel 2 for anbefalede dosisreduktioner.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1x til 1,5x ULN og enhver ASAT). Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med moderat unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $>$ 1,5x til 3x ULN og enhver ASAT) eller svært unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $>$ 3x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2). Patienter med moderate eller svære unormale leverfunktionsprøver bør overvåges nøje, når de behandles med tovorafenib.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beregnet med Schwartz' formelen eller MDRD-formlen) nedsat nyrefunktion. Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med svært ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Klinisk erfaring med tovorafenib hos pædiatriske patienter er begrænset, især i den specifikke aldersgruppe 6 måneder til 2 år. Sikkerheden og virkningen af tovorafenib hos børn under 6 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ojemda er til oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele med vand og må ikke tygges, deles eller knuses.

Ojemda kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2) og bør tages regelmæssigt på et planlagt tidspunkt én gang ugentligt.

Ojemda bør administreres til pædiatriske patienter under opsyn af voksne.

De filmovertrukne tabletter og pulveret til oral suspension kan anvendes i stedet for hinanden (se produktresuméet for tovorafenib pulver til oral suspension). Hos patienter, der ikke kan sluge tabletter, eller med en legemsoverflade under $0,9 \text{ m}^2$, bør den orale suspension anvendes (se produktresuméet for tovorafenib pulver til oral suspension).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intratumoral blødning

Intratumoral blødning (herunder termene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for intratumoral blødning under behandling med tovorafenib. Risikoen for tumorblødning kan være øget ved samtidig brug af antikoagulerende og trombocytfunktionshæmmende behandling. Der bør foretages rutinemæssig monitorering af tegn og symptomer på blødning samt evaluering som klinisk indiceret. Forekomst af blødningshændelser bør håndteres med dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Andre blødningshændelser

Andre blødningshændelser er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.8). Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for blødning under behandling med tovorafenib. Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af antikoagulerende og trombocytfunktionshæmmende behandling. Der bør foretages rutinemæssig monitorering af tegn og symptomer på blødning samt evaluering som klinisk indiceret. Forekomst af blødningshændelser bør håndteres med dosisafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Effekt på vækst

Reduktioner i væksthastighed er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for effekt på vækst under behandling med tovorafenib. Monitorering af vækst og udvikling bør foretages før behandlingsstart, rutinemæssigt under behandlingen samt efter seponering af tovorafenib.

Leverrelaterede hændelser

Leverrelaterede hændelser, specifikt øgede værdier af alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin, er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8).

Leverfunktionsprøver, herunder ASAT-, ALAT- og bilirubinniveauer, bør monitoreres før behandlingsstart, 1 måned efter behandlingsstart og rutinemæssigt under behandlingen med tovorafenib. Behandlingen bør seponeres midlertidigt og genoptages med samme eller reduceret dosis ved bedring, eller permanent seponeres afhængigt af hændelsens alvorlighed (se pkt. 4.2).

Hudtoksicitet herunder fotosensitivitet

Udslæt, herunder tilfælde med fotosensitivitet, er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for nye eller forværrede hudreaktioner. Dermatologisk vurdering og opstart af understøttende behandling bør overvejes som klinisk indiceret. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for udslæt og fotosensitivitet under behandling med tovorafenib. Brug af forebyggende foranstaltninger mod ultraviolet eksponering, såsom anvendelse af solcreme (SPF $\geq$ 50), solbriller og/eller beskyttende beklædning, anbefales under behandlingen med tovorafenib. Behandlingen bør seponeres midlertidigt, genoptages med reduceret dosis eller permanent seponeres afhængigt af bivirkningens alvorlighed (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos kvinder og mænd

Inden påbegyndelse af behandling hos kvinder i den fertile alder skal der gives passende rådgivning om sikre kontraktionsmetoder. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker ikke-hormonel kontraktion, såsom barrieremetoder, under behandlingen og i 28 dage efter den sidste dosis af tovorafenib (se pkt. 4.5 og 4.6). Mandlige patienter med kvindelige partnere med forplantningspotentiale skal anvende kondom og effektiv kontraktion under behandlingen med tovorafenib og i 2 uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Neurofibromatose type 1 (NF1) associerede tumorer

Baseret på ikke-kliniske data fra NF1-modeller uden BRAF-ændringer kan tovorafenib fremme tumorvækst hos patienter med NF1-associerede tumorer (se pkt. 5.3). Evidens for en BRAF-ændring bør bekræftes før påbegyndelse af behandling med tovorafenib.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på tovorafenib

Tovorafenib er et substrat for det metaboliserende enzym CYP2C8.

Stærke eller moderate CYP2C8-hæmmere

Stærke eller moderate CYP2C8-hæmmere forventes at øge eksponeringen for tovorafenib baseret på en forståelse af den underliggende eliminationsmekanisme, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger ved tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administration af tovorafenib med en stærk eller moderat CYP2C8-hæmmer (f.eks. gemfibrozil) bør undgås.

Stærke eller moderate CYP2C8-induktorer

Stærke eller moderate CYP2C8-induktorer forventes at nedsætte eksponeringen for tovorafenib baseret på en forståelse af den underliggende eliminationsmekanisme, hvilket kan reducere virkningen af tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administration af tovorafenib med en stærk eller moderat CYP2C8-induktor (f.eks. carbamazepin) bør undgås.

Tovorafenibs effekt på andre lægemidler

CYP3A-substrater

Tovorafenib er en CYP3A-induktor. Samtidig administration med tovorafenib forventes at nedsætte eksponeringen for visse CYP3A-substrater, hvilket kan reducere virkningen af disse substrater (se pkt. 5.2). Samtidig administration af tovorafenib med visse CYP3A-substrater (f.eks. tacrolimus), hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige terapeutiske fejl, bør undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør patienterne monitoreres for tab af virkning, medmindre andet er angivet i produktresuméet for det pågældende CYP3A-substrat.

Samtidig administration af tovorafenib med hormonelle kontrceptiva (CYP3A-substrater) kan gøre hormonelle kontrceptiva ineffektive (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2). Samtidig administration af hormonelle kontrceptiva med tovorafenib bør undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal der anvendes en yderligere sikker ikke-hormonel kontrceptionsmetode under samtidig administration og i 28 dage efter seponering af tovorafenib.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- og CYP2C9-substrater

In vitro-data indikerede, at tovorafenib potentielt kan inducere CYP1A2 og CYP2B6 samt hæmme CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Når tovorafenib administreres sammen med lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer, anbefales passende monitorering.

Transportersubstrater

In vitro-data indikerede, at tovorafenib potentielt kan hæmme BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Når tovorafenib administreres sammen med lægemidler, der er substrater for disse transportører, anbefales passende monitorering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder bør tage en graviditetstest før påbegyndelse af behandling med tovorafenib. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontrceptionsmetoder under behandlingen og i 28 dage efter seponering af tovorafenib. Tovorafenib kan nedsætte virkningen af hormonelle kontrceptiva, og en anden sikker ikke-hormonel kontrceptionsmetode, såsom en barrieremetode, bør anvendes (se pkt. 4.5). Mandlige patienter med kvindelige partnere med forplantningspotentiale skal anvende kondom og sikre kontrceptionsmetoder under behandlingen med tovorafenib og i 2 uger efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tovorafenib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Tovorafenib bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen vejer tungere end den mulige risiko for fosteret. Gravide kvinder bør informeres om den potentielle risiko for fosteret. Hvis en patient bliver gravid under behandling med tovorafenib, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om tovorafenib udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes, og amning bør derfor seponeres under behandling med tovorafenib og i 2 uger efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om tovorafenibs effekt på fertilitet hos mennesker. Baseret på fund hos dyr kan tovorafenib påvirke fertiliteten hos mænd og kvinder med forplantningspotentiale, og effekten kan være irreversibel (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tovorafenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen for tovorafenib bør tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder. Patienterne bør gøres opmærksom på, at tovorafenib kan forårsage træthed, hvilket kan påvirke disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen af tovorafenib er baseret på samlet data fra 137 patienter i alderen 6 måneder og derover med tilbagefald eller refraktært pædiatrisk lavgradsgliom (LGG) med BRAF-ændring i et klinisk studie (FIREFLY-1, arm 1 og 2). Medianbehandlingsvarigheden var 22,5 måneder (interval: 0,7 til 32,1 måneder). Den inkluderede sikkerhedspopulation havde en medianalder på 9 år (interval: 1 til 24 år); 3 (2 %) patienter var 6 måneder til < 2 år, 93 (68 %) patienter var 2 år til < 12 år, og 41 (30 %) patienter var > 12 år.

De mest almindelige bivirkninger efter MedDRA foretrukne termer var: ændringer i hårfarve (77,4 %), øget kreatinfosfokinase i blodet (62,0 %), træthed (60,6 %), anæmi (60,6 %), opkastning (56,2 %), hypofosfatæmi (52,6 %), hovedpine (52,6 %), makulopapuløst udslæt (50,4 %), pyreksi (46,7 %), vækstretardering (43,1 %), tør hud (40,9 %), øget aspartataminotransferase (38,0 %), øget laktatdehydrogenase i blodet (38,0 %), kvalme (37,2 %), obstipation (36,5 %), øvre luftvejsinfektion (35,8 %), acneiform dermatitis (34,3 %), epistaxis (32,1 %), nedsat appetit (29,9 %) og paronyki (29,9 %).

De hyppigst indberettede alvorlige bivirkninger var: vækstretardering (6,6 %), opkastning (6,6 %) og tumorblødning (5,1 %).

Den hyppigst indberettede bivirkning, der førte til dosisreduktion af tovorafenib hos > 5 % af patienterne, var makulopapuløst udslæt (5,1 %). De hyppigst indberettede bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse hos > 5 % af patienterne, var pyreksi (13,9 %), makulopapuløst udslæt (10,2 %), opkastning (10,2 %), træthed (5,8 %), kvalme (5,1 %), hovedpine (5,1 %) og øget alaninaminotransferase (5,1 %).

Bivirkninger, der førte til permanent seponering af tovorafenib hos mere end én patient, var vækstretardering (2,9 %) og tumorblødning (2,9 %).

Bivirkningstabel

Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med tovorafenib monoterapi i FIREFLY-1 (n=137) er angivet i tabel 4. Bivirkningerne er angivet efter MedDRA systemorganklasser og efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 4: Bivirkninger rapporteret hos pædiatriske LGG-patienter i FIREFLY-1 (n=137)

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektion, paronykie, virusinfektion
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Anæmi ^a
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit, hypokaliæmi, hypoalbuminæmi, hyponatriæmi
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Øjne	
Almindelig	Blefaritis, tørre øjne
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Blødning ^b , intratumoral blødning ^c , rødme
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Opkastning, kvalme, obstipation, mavesmerter ^d , stomatitis ^e , diarré ^f
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt ^g , ændringer i hårfarve, tør hud ^h , acneiform dermatitis ⁱ , pruritus, misfarvning af hud ⁱ , alopeci, fotosensitivitetsreaktion
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Vækstretardering ^k , smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi
Almene symptomer	
Meget almindelig	Træthed, pyreksi, ødem ^l
Undersøgelser	
Meget almindelig	Nedsat fosfat i blodet ^m , øget kreatinfosfokinase i blodet, øget laktatdehydrogenase i blodet, øget aspartataminotransferase, nedsat vægt, øget alaninaminotransferase, nedsat lymfocytaltal, øget bilirubin i blodet, nedsat antal hvide blodceller
Almindelig	Eosinofili

^a Omfatter termen nedsat hæmoglobin

^b Omfatter termene epistaxis, kontusion, gingival blødning, hæmatom, petekkier, gastrointestinal blødning, hæmatemese, hæmatokesi, nedre gastrointestinal blødning, purpura, subdural blødning, vaginal blødning

^c Omfatter termene tumorblødning, intrakraniell tumorblødning

^d Omfatter termen øvre mavesmerter

^e Omfatter termene aftøs stomatitis, mundsår, cheilitis, perlèche, sårdannelse i læbe

^f Omfatter termen enterokolitis

^g Omfatter termene makulopapuløst udslæt, eksem, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, dermatitis, lægemiddeludslæt, hudafskalning, bulløs dermatitis, follikulært udslæt, makulært udslæt, pruritisk udslæt, erythema multiforme, blæreudslæt

^h Omfatter termene sprukne læber, tørre læber, xerodermi

ⁱ Omfatter termen akne

^j Omfatter termene huddepigmentering, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, melanocytært nævus

^k Omfatter termen vækstfejl

¹ Omfatter termene ansigtsødem, hævelse i ansigtet, periorbitalt ødem, hævelse omkring øjnene, perifert ødem, perifer hævelse, læbeødem, vulvalt ødem

^m Omfatter termen hypofosfatæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Intratumoral blødning (ITH)

I FIREFLY-1 blev intratumoral blødning (omfatter termene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) observeret hos 13,9 % af patienterne, 3,6 % af patienterne rapporterede hændelser af grad ≥ 3 , 0,7 % af patienterne rapporterede hændelser af grad 5. Behandling med tovorafenib blev permanent seponeret på grund af ITH-hændelser hos 2,9 % af patienterne. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af ITH var 239,2 dage (median: 206 dage; interval: 23-671 dage) og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af ITH var 30,8 dage (median: 19,5 dage; interval: 1-88 dage).

Andre blødningshændelser

I FIREFLY-1 blev andre blødningshændelser observeret hos 40,1 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad ≥ 3 hos 2,2 %. Den hyppigste blødningshændelse (epistaxis) blev indberettet hos 32,1 % af patienterne, og de fleste tilfælde var grad 1. En patient oplevede en epistaxis hændelse af grad 3. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af blødningshændelse var 124,5 dage (median: 77,0 dage; interval: 4-617 dage), og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af blødningshændelser var 78,1 dage (median: 9 dage; interval: 1-428 dage).

Vækstretardering

Patienter behandlet med tovorafenib i op til 24 måneder udviste fald fra *baseline* i Z-scorer for højde sammenlignet med alders- og kønsmatched normative data, selvom børn med pædiatrisk LGG kan forventes at have ændrede væksthastigheder sammenlignet med børn uden kræft. I FIREFLY-1 blev vækstretardering rapporteret hos 44,5 % af patienterne i alderen 18 år eller yngre. Vækstretardering medførte dosisafbrydelse hos 5,1 % af patienterne og dosisreduktion hos 2,2 % af patienterne. Hos de patienter, der oplevede vækstretardering og fik foretaget røntgen af deres hånd for at vurdere knoglealder, blev der ikke observeret tegn på for tidlig lukning af vækst epifyseskiver eller fremskredet knoglealder. Vækstretardering medførte permanent seponering hos 2,9 % af patienterne. Patienter fulgt, efter afbrydelse af behandlingen med tovorafenib, udviste bedring af væksthastighed og stigning i Z-scorer.

Leverrelaterede hændelser

I FIREFLY-1 blev øget ALAT rapporteret hos 24,8 % af patienterne, der fik tovorafenib. Øget ASAT forekom hos 38 % af patienterne, der fik tovorafenib. Hændelser af grad ≥ 3 med øget ALAT og ASAT blev observeret hos henholdsvis 5,8 % og 2,9 % af patienterne. Derudover blev øget bilirubin rapporteret hos 14,6 % af patienterne. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af øget ALAT var 215,3 dage (interval: 1-672 dage), øget ASAT 123,4 dage (interval: 12-813 dage), og øget bilirubin 79,6 dage (interval: 13-645 dage). Øget ALAT medførte dosisafbrydelse hos 5,1 % af patienterne og dosisreduktion hos 1,5 % af patienterne, mens øget ASAT medførte dosisafbrydelse hos 2,9 % af patienterne og dosisreduktion hos 0,7 % af patienterne. Øget bilirubin medførte dosisafbrydelse hos 0,7 % af patienterne, og ingen patienter krævede dosisreduktion.

Øget kreatinfosfokinase i blodet

I FIREFLY-1 rapporterede 62 % af patienterne hændelser med øget kreatinfosfokinase (CPK) i blodet. 12,4 % af patienterne rapporterede hændelser af grad ≥ 3 . Alle hændelser var ikke-ålvorlige. Blandt dem, der rapporterede øgning af kreatinfosfokinase, skete det hos størstedelen (61,2 %) inden for de første 4 uger efter behandlingsstart med tovorafenib. Nogle patienter oplevede flere episoder. Øget kreatinfosfokinase medførte dosisafbrydelse hos 3,6 % af patienterne. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af øget kreatinfosfokinase var 98,5 dage (median: 29 dage; interval: 4-701 dage) og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af øget kreatinfosfokinase i blodet var 238,4 dage (median: 122 dage; interval: 8-926 dage).

Anæmi

I FIREFLY-1 blev anæmi rapporteret hos 61,3 % af patienterne. 13,1 % af patienterne rapporterede hændelser af grad ≥ 3 . Størstedelen af disse patienter (54,8 %) rapporterede anæmi inden for 60 dage efter behandlingsstart med tovorafenib. Én patient oplevede en alvorlig hændelse. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af anæmi; 2,2 % af patienterne rapporterede anæmi, som krævede dosisafbrydelse eller dosisjustering. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af anæmi var 107,4 dage (median: 57 dage, interval: 8-737 dage). Den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af anæmi var 207,1 dage (median: 89,5 dage; interval: 1-826 dage).

Hudtoksicitet herunder fotosensitivitet

I FIREFLY-1 forekom udslæt hos 83,2 % af patienterne. De fleste hændelser var lette, og hændelser af grad ≥ 3 blev rapporteret hos 12,4 % af patienterne. Udslæt medførte dosisafbrydelse hos 16,1 % af patienterne og dosisreduktion hos 8,8 % af patienterne, og hos 1 patient (0,7 %) blev behandlingen seponeret på grund af pruritisk udslæt. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af udslæt var 87,6 dage (median: 14,5 dage; interval: 1-617 dage), og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af udslæt var 103 dage (median: 43 dage; interval: 1-777 dage). Fotosensitivitet forekom hos 14,6 % af patienterne, herunder én hændelse af grad 3 hos én patient (0,7 %), og medførte dosisafbrydelse hos én patient (0,7 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen information om overdosering med tovorafenib. Ved overdosering bør behandlingen med tovorafenib seponeres, og patienten bør behandles symptomatisk med passende monitorering efter behov. Da tovorafenib i høj grad bindes til plasmaproteiner, er hæmodialyse sandsynligvis ineffektiv som behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, B-Raf serin-threonin-kinase (RAF)-hæmmer, ATC-kode: L01EC04

Virkningsmekanisme

Tovorafenib er et lille, selektivt molekyle, der penetrerer centralnervesystemet (CNS) type II RAF-kinaser, der hæmmer muteret BRAF V600E, *wild-type* BRAF- og *wild-type* CRAF-kinaser, herunder RAF-monomerer og -dimerer samt BRAF-genfusioner. Dette hæmmer aktiveringen af mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen (se pkt. 5.3).

Farmakodynamisk virkning

Kardiovaskulær elektrofysiologi

Ved den anbefalede dosis af tovorafenib på 380 mg/m² oralt én gang ugentligt (maksimalt 600 mg), blev der ikke observeret nogen gennemsnitlig stigning i QT-intervallet på > 20 millisekunder.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen af tovorafenib blev evalueret hos patienter i alderen fra 6 måneder og ældre i et multicenter, åbent, enkeltarmet klinisk studie (FIREFLY-1 [Arm 1]). Kvalificerede patienter (n=76), i alderen 6 måneder til 25 år, skulle have haft recidiverende eller refraktær pædiatrisk lavgradsgliom (LGG) med en aktiverende BRAF-ændring baseret på lokal laboratorietest. Patienterne skulle desuden have mindst én målbar læsion i henhold til RANO 2010-kriterierne. Alle patienter havde modtaget mindst én tidligere systemisk førstelinjebehandling og havde dokumenteret radiografisk sygdomsprogression. Patienter med tumorer med yderligere aktiverende molekyler(e) ændring(er) (f.eks. IDH1/2-mutationer, FGFR-mutationer) eller patienter med kendt eller formodet diagnose af neurofibromatose type 1 (NF1) blev ekskluderet.

Patienterne modtog tovorafenib ca. 420 mg/m² oralt én gang ugentligt (interval: 290-476 mg/m², svarende til 0,76-1,25 gange den anbefalede dosis) ifølge legemsoverfladeareal, med en maksimal dosis på 600 mg, indtil sygdomsprogression, tab af klinisk virkning eller uacceptabel toksicitet.

Tumurvurderinger blev udført hver 12. uge.

De primære effektendepunkter var samlet responsrate (ORR) hos patienter vurderet ved en uafhængig gennemgang baseret på kriterierne fra RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), det primære endepunkt og RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*). Yderligere effektendemål omfattede responsvarighed, tid til respons, ORR og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved en uafhængig gennemgang baseret på RANO-LGG (2011) kriterier.

Medianalderen var 8,5 år (interval: 2-21 år); 14 patienter var under 6 år, 42 mellem 6 og 12 år, 15 patienter mellem 12 og 16 år og 6 patienter var over 16 år og under 25 år. 53 % var drenge; 61 % var hvide, og 93 % havde Karnofsky/Lansky *performance status* på 80-100. Patienterne havde modtaget en median på 3 tidligere systemiske behandlinger (interval: 1-9), herunder 22 %, 26 %, 21 % og 30 %, som havde modtaget henholdsvis 1, 2, 3 og > 3 tidligere systemiske behandlinger. De mest almindelige tidligere behandlinger var kemoterapi (carboplatin og vincristin). 46 patienter (60 %) havde tidligere modtaget behandling med en MAPK-signalvejshæmmer. De mest almindelige tumorplaceringer var synsbanen (51 %), dybe midtlinjestrukturer (12 %), hjernestamme (8 %), cerebellum (7 %) og cerebrale hemisfærer (5 %). 63 patienter (83 %) havde BRAF-genfusion eller -omlejring, og 13 patienter (17 %) havde en V600-mutation.

Medianvarighed af behandling var 23,7 måneder (interval: 0,7-32,1 måneder).

I henhold til protokollen kunne patienter indgå i en valgfri behandlingspause efter 26 behandlingscykluser/24 måneders behandling efter investigatorens vurdering. 43 % (33/76) af patienterne var i behandlingspause og 14 % (11/76) af patienterne fortsatte behandlingen. Blandt de patienter, der indgik i behandlingspause, blev 3 patienter (9,1 %) genbehandlet med tovorafenib efter klinisk eller radiografisk tegn på sygdomsprogression.

Baseret på RANO HGG-kriterier ved uafhængig vurdering var ORR blandt de 69 evaluerbare patienter 71,0 % (58,8, 81,3; 95 % CI), hvoraf 23,2 % af patienterne havde komplet respons, 47,8 % havde delvis respons og 21,7 % havde stabil sygdom. Medianvarigheden af respons var 19,7 måneder (95 % CI: 13,7, NE [kan ikke estimeres]).

Effektresultaterne baseret på RAPNO-LGG fremgår af tabel 5.

Tabel 5 Effektræsultater baseret på en uafhængig gennemgang i FIREFLY-1 (Arm-1)

Effektparameter	RAPNO-LGG N=76*
Samlet responsrate	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Bedste samlede respons	
Komplet respons (CR), n (%)	0 (0)
Delvist respons (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Mindre respons (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabil sygdom (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progressiv sygdom (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Responsvarighed (DoR)	
Median (95 % CI) ^b , måneder	18,0 (12,0, 22,8)
DoR-rate ≥ 12 måneder (95 % CI) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
DoR-rate ≥ 24 måneder (95 % CI) ^b	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Forkortelser: RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, CI = konfidensinterval.

* Mindst én målbar læsion ved *baseline* baseret på de relevante billeddiagnostiske kriterier RAPNO LGG.

^a Baseret på Clopper-Pearson eksakt konfidensinterval.

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimat.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af FIREFLY-2 studiet indtil juli 2030 for Ojemda i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population der behandles for pædiatrisk lavgradsgliom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for tovorafenib præsenteres som middelværdi (CV%), medmindre andet er angivet. Baseret på populationsfarmakokinetik (pop-PK) modellering er *steady state* maksimal koncentration ($C_{\max}$) af tovorafenib 6,9 µg/ml (23 %) og arealet under koncentrationskurven (AUC) 508 µg*t/ml (31 %). Tiden til at nå *steady state* for tovorafenib er 12 dage (33 %). Eksponeringen af tovorafenib stiger proportionalt med dosis. Der forekommer ingen klinisk signifikant akkumulering af tovorafenib.

Absorption

Baseret på klinisk studie hos raske frivillige er mediantid (minimum, maksimum) til opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($T_{\max}$) for tovorafenib 3 timer (1,5-4 timer) efter en enkelt dosis med tabletter eller oral suspension.

Indvirkning af mad

Baseret på klinisk studie hos raske frivillige blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i tovorafenibs $C_{\max}$ og AUC efter administration af tabletter sammen med et måltid med højt fedtindhold (ca. 859 kcal, 54 % fedt) sammenlignet med fastende tilstand, men $T_{\max}$ blev forsinket til 6,5 timer.

Fordeling

Baseret på pop-PK modellering er det tilsyneladende fordelingsvolumen for tovorafenib 60 L/m² (23 %). *In vitro* er 97,5 % af tovorafenib bundet til humane plasmaproteiner. Tovorafenib binder i høj grad til albumin (≈ 95 %) og moderat til alfa-1-syreglykoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformation

Tovorafenib metaboliseres primært af aldehydoxidaser og CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 og CYP2C19 metaboliserer tovorafenib i mindre grad.

Lægemiddelinteraktionsstudier

In vitro-studier

CYP450-enzymmer: Tovorafenib hæmmer CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A, men hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP2D6 ved potentielt klinisk relevante koncentrationer. Tovorafenib inducerer CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 ved potentielt klinisk relevante koncentrationer.

Transportersystemer: Tovorafenib er ikke substrat for brystkræftmodstandsprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1 eller OATP1B3. Tovorafenib er ikke evalueret som substrat for OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og OCT2. Tovorafenib hæmmer potentielt BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1 ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Baseret på pop-PK modellering er tovorafenibs terminale halveringstid ca. 56 timer (33 %) og den tilsyneladende clearance er 0,7 L/h/m² (31 %). Baseret på klinisk studie hos raske frivillige blev 66,1 % af en enkelt oral dosis med radiomærket tovorafenib udskilt i fæces (8,6 % uændret) og 28,7 % i urin (0,2 % uændret).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Baseret på pop-PK modellering blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af tovorafenib baseret på alder (1 til 94 år). $C_{\max}$ og AUC hos pædiatriske patienter mellem 11 måneder og 17 år lå inden for det interval, der blev observeret hos voksne ved samme dosis pr. legemsoverflade.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Baseret på pop-PK modellering blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² beregnet med Schwartz- eller MDRD-formel). Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²).

Patienter med nedsat leverfunktion

Baseret på pop-PK modellering af PK-data deriveret fra kliniske studier blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle hos patienter med let unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1-1,5x ULN og enhver ASAT-værdi). Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med moderat unormale

leverfunksionsprøver (defineret som bilirubin > 1,5-3x ULN og enhver ASAT-værdi) eller svært unormale leverfunksionsprøver (defineret som bilirubin > 3x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

Race

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af tovorafenib baseret på race (hvid, sort, asiatisk).

Køn

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af tovorafenib baseret på køn.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk sammenhæng

Eksposering for tovorafenib er forbundet med reducerede højde-i-forhold-til-alder Z-score hos pædiatriske patienter. Risikoen for reduceret højde i forhold til alder fortsætter under behandling med tovorafenib. Højere eksposering for tovorafenib var forbundet med øget risiko for bivirkninger såsom hududslæt og forhøjede leverenzymmer (ASAT og ALAT) (se pkt. 4.8). Eksposerings-respons-forholdet for samlet responsrate baseret på RAPNO-LGG var ikke klinisk signifikant over dosisintervallet 290-476 mg/m² (0,76-1,25 gange den anbefalede dosis).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

In vitro øgede tovorafenib fosforyleringen af ekstracellulært signalreguleret kinase (ERK) ved klinisk relevante koncentrationer i celler med neurofibromatose type 1 med tab af funktion (NF1-LOF), hvilket indikerer aktivering frem for hæmning af MAP-kinase-signalvejen. Tovorafenib havde ingen antitumoraktivitet i en NF1-genetisk modificeret musemodel med plexiform neurofibrom uden BRAF-ændring (se pkt. 4.4), og selvom det ikke var statistisk signifikant, blev der observeret en stigning i tumorvolumen hos 2 ud af 12 mus (ca. 17 %).

I hERG-transfekterede HEK293-celler blev hERG-kanalen hæmmet, hvilket indikerer et potentiale for QT-forlængelse. Den halve maksimale hæmningskoncentration var 8,9 µM, hvilket er 32 gange højere end den kliniske ubundne plasmakoncentration hos voksne.

Bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set hos dyr ved eksposeringsniveauer svarende til kliniske niveauer og med mulig relevans for klinisk brug, var som følger:

Tovorafenib var ikke kræftfremkaldende i et 26-ugers (6-måneders) studie hos transgene mus ved eksposeringer på ca. 0,6 gange den humane eksposering (AUC) ved den anbefalede humane dosis. Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier betragtes tovorafenib ikke som genotoksisk ved klinisk relevante eksposeringer.

I et foreløbigt studie om embryoføtal udvikling hos rotter blev total kuldtab på grund af tidlige resorptioner observeret hos alle hunner, ved subkliniske eksposeringsniveauer lavere end den anbefalede dosis til mennesker. Dette resulterede i, at der ikke var fostre til yderligere undersøgelse, hvilket forklarer fraværet af yderligere udviklingsstudier (pivotal embryoføtal udviklingsstudier samt præ- og postnalt udviklingsstudie).

I et studie om fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos hunnrotter reducerede tovorafenib antallet af graviditeter, *corpora lutea* og levende fostre samt øgede post-implantations-tab ved doser så lave som ca. 0,8 gange den humane eksposering ved den anbefalede dosis baseret på AUC.

I gentagne dosistoksicitetsstudier hos rotter i op til 3 måneders varighed blev følgende tovorafenib-relaterede fund observeret hos hunnrotter: reversibel øget tykkelse af vaginal slimhinde, øget størrelse og/eller antal af *corpora haemorrhagica* og blødning, irreversible cystiske follikler, reducerede *corpora lutea* og interstitiel cellehyperplasi i ovarierne ved doser på ca. 0,4 gange den humane eksposering ved den anbefalede dosis baseret på AUC. Hos hanrotter reducerede tovorafenib vægten af epididymis og testikler, hvilket korrelerede med reversibel tubulær degeneration/atrofi af testiklerne og

reduceret epididymal sæd ved doser på ca. 0,3 gange den humane eksponering ved den anbefalede dosis baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletindhold

Silica, kolloid vandfri
Copovidon
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol
Titandioxid (E171)
Jernoxid gul (E172)
Jernoxid rød (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ojemda leveres i blisterpakninger af PCTFE lamineret mellem polyvinylchlorid (PVC) og aluminiumsfolie, der indeholder enten 4, 5 eller 6 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder 16, 20 eller 24 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2025/001

EU/1/26/2025/002

EU/1/26/2025/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: DD måned ÅÅÅÅ

Dato for seneste fornyelse: DD måned ÅÅÅÅ

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ojemda 25 mg/ml pulver til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En flaske Ojemda indeholder 300 mg tovorafenib. Efter rekonstitution indeholder én flaske oral suspension 12 ml tovorafenib med en koncentration på 25 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning.

Hvidt til næsten hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ojemda er indiceret som monoterapi til behandling af patienter i alderen 6 måneder og ældre med pædiatrisk lavgradsgliom (LGG) med en BRAF-genfusion eller -omlejring eller med en BRAF V600-mutation, som har vist sygdomsprogression efter en eller flere tidligere systemiske behandlinger (for biomarkørbaseret patientselektion, se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med tovorafenib skal indledes og kontrolleres af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Patientselektion

Inden behandlingen med tovorafenib opstartes, skal BRAF-genfusion eller -omlejring eller BRAF V600-mutation bekræftes ved hjælp af et CE-mærket *in vitro* diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med det tilsvarende formål. Hvis et CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, skal BRAF-genfusion eller -omlejring eller mutation i BRAF V600 bekræftes ved hjælp af en alternativ valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis af tovorafenib baseret på legemsoverflade er 380 mg/m² én gang ugentligt. Den maksimale anbefalede dosis er 600 mg én gang ugentligt (se tabel 1).

Ojemda kan administreres som en oral suspension (se tabel 1) eller som en tablet med øjeblikkelig frigivelse (se produktresuméet for tovorafenib 100 mg filmovertrukne tabletter).

Der er ikke fastsat en anbefalet dosis til patienter med en legemsoverflade på mindre end 0,3 m².

Tabel 1: Anbefalet dosis baseret på legemsoverflade

Legemsoverflade	Dosis volumen*	Anbefalet dosis (én gang ugentligt)
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

*Den maksimale dosis pr. flaske er 300 mg (12 ml)

Behandlingsvarighed

Behandlingen med tovorafenib bør fortsættes én gang ugentligt indtil sygdomsprogression, tab af klinisk virkning eller indtil udvikling af uacceptabel toksicitet.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dosis bliver glemt i 3 dage eller mindre, skal den glemte dosis tages hurtigst muligt, og den næste dosis skal tages på den næste planlagte dag.

Hvis en dosis bliver glemt i mere end 3 dage, skal den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal tages på den næste planlagte dag.

Der skal gå minimum 4 dage mellem doserne.

Opkastning

I tilfælde af opkastning umiddelbart efter indtagelse af en dosis, bør en ny dosis indtages.

Dosisjustering

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen. De anbefalede dosisreduktioner i tilfælde af bivirkninger for tovorafenib oral suspension er angivet i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosisreduktioner ved bivirkninger

Legemsoverflade	Første dosisreduktion		Anden dosisreduktion	
	Volumen	Dosis	Volumen	Dosis
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

De anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger for tovorafenib er angivet i tabel 3.

Tabel 3: Anbefalede dosisjusteringer ved bivirkninger

Sværhedsgrad af bivirkning^a	Dosisjustering^b
<i>Blødning og intratumoral blødning</i>	
• Intolerabel grad 2 • Grad 3	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Første forekomst af enhver grad 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Tilbagevendende forekomst af grad 4	Permanent seponering.
<i>Hudtoksicitet herunder fotosensitivitet</i>	
• Intolerabel grad 2 • Grad 3 eller 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
<i>Leverrelaterede bivirkninger</i>	
• Grad 3 ASAT eller ALAT • Grad 3 bilirubin	Seponér behandlingen midlertidigt. Hvis der sker bedring til grad ≤ 2 eller til <i>baseline</i> , genoptages behandlingen som følger: - Hvis laboratorieafvigelse normaliseres inden for 8 dage, kan behandlingen genoptages med samme dosis. - Hvis laboratorieafvigelse ikke normaliseres inden for 8 dage, genoptages behandlingen med reduceret dosis.
• Første forekomst af enhver grad 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Tilbagevendende forekomst af grad 4	Permanent seponering.
<i>Andre bivirkninger</i>	
• Intolerabel grad 2 • Grad 3	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.
• Grad 4	Seponér behandlingen midlertidigt. - Hvis der sker bedring til grad 0-1, genoptages behandlingen med reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, bør permanent seponering overvejes.

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

^b Se tabel 2 for anbefalede dosisreduktioner.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse [ULN] og aspartataminotransferase [ASAT] $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1x til 1,5x ULN og enhver ASAT). Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med moderat unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $>$ 1,5x til 3x ULN og enhver ASAT) eller svært unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $>$ 3x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 5.2). Patienter med moderat eller svært unormale leverfunktionsprøver bør overvåges nøje, når de behandles med tovorafenib.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ beregnet med Schwartz' formelen eller MDRD-formlen) nedsat nyrefunktion. Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med svært ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Erfaring med tovorafenib hos pædiatriske patienter er begrænset, især i den specifikke aldersgruppe 6 måneder til 2 år. Sikkerheden og virkningen af tovorafenib hos børn under 6 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ojemda er til oral anvendelse.

Hvis patienten ikke er i stand til at synke og har en nasogastrisk sonde *in situ*, kan pulveret til oral suspension administreres via sonden (se pkt. 6.6).

Ojemda kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2) og bør tages regelmæssigt på et planlagt tidspunkt én gang ugentligt.

Ojemda bør administreres til pædiatriske patienter under opsyn af voksne.

Ojemda pulver til oral suspension skal rekonstitueres inden administration (se pkt. 6.6). Før første anvendelse af den orale suspension bør omsorgspersoner (og om relevant, patienter) instrueres i korrekt rekonstitution, dosering og administration af Ojemda.

Detaljerede instruktioner om rekonstitution og administration af pulveret til oral suspension findes under pkt. 6.6 og sidst i indlægssedlen.

Pulveret til oral suspension og de filmovertrukne tabletter kan anvendes i stedet for hinanden (se produktresuméet for tovorafenib 100 mg filmovertrukne tabletter). Hos patienter, der ikke kan sluge tabletter, eller med en legemsoverflade under $0,9 \text{ m}^2$, bør den orale suspension anvendes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intratumoral blødning

Intratumoral blødning (herunder termene tumorblødning og intrakraniel tumorblødning) er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for intratumoral blødning under behandling med

tovorafenib. Risikoen for tumorblødning kan være øget ved samtidig brug af antikoagulerende og trombocytfunktionshæmmende behandling. Der bør foretages rutinemæssig monitorering af tegn og symptomer på blødning samt evaluering som klinisk indiceret. Forekomst af blødningshændelser bør håndteres med dosisafbrydelse eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Andre blødningshændelser

Andre blødningshændelser er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.8). Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for blødning under behandling med tovorafenib. Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af antikoagulerende og trombocytfunktionshæmmende behandling. Der bør foretages rutinemæssig monitorering af tegn og symptomer på blødning samt evaluering som klinisk indiceret. Forekomst af blødningshændelser bør håndteres med dosisafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Effekt på vækst

Reduktioner i væksthastighed er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for effekt på vækst under behandling med tovorafenib. Monitorering af vækst og udvikling bør foretages før behandlingsstart, rutinemæssigt under behandlingen samt efter seponering af tovorafenib.

Leverrelaterede hændelser

Leverrelaterede hændelser, specifikt øgede værdier af alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin, er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8).

Leverfunktionsprøver, herunder ASAT-, ALAT- og bilirubinniveauer bør monitoreres før behandlingsstart, 1 måned efter behandlingsstart og rutinemæssigt under behandlingen med tovorafenib. Behandlingen bør seponeres midlertidigt og genoptages med samme eller reduceret dosis ved bedring, eller permanent seponeres afhængigt af hændelsens alvorlighed (se pkt. 4.2).

Hudtoksicitet herunder fotosensitivitet

Udslæt, herunder tilfælde med fotosensitivitet, er rapporteret meget hyppigt hos patienter, der blev behandlet med tovorafenib (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for nye eller forværrede hudreaktioner. Dermatologisk vurdering og opstart af understøttende behandling bør overvejes som klinisk indiceret. Patienter og omsorgspersoner bør informeres om risikoen for udslæt og fotosensitivitet under behandling med tovorafenib. Brug af forebyggende foranstaltninger mod ultraviolet eksponering, såsom anvendelse af solcreme (SPF $\geq$ 50), solbriller og/eller beskyttende beklædning, anbefales under behandlingen med tovorafenib. Behandlingen bør seponeres midlertidigt, genoptages med reduceret dosis eller permanent seponeres afhængigt af bivirkningens alvorlighed (se pkt. 4.2 og pkt. 4.8).

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos kvinder og mænd

Inden påbegyndelse af behandling hos kvinder i den fertile alder skal der gives passende rådgivning om sikre kontractionsmetoder. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker ikke-hormonel kontraktion, såsom barrieremetoder, under behandlingen og i 28 dage efter den sidste dosis af tovorafenib (se pkt. 4.5 og 4.6). Mandlige patienter med kvindelige partnere med forplantningspotentialer skal anvende kondom og effektiv kontraktion under behandlingen med tovorafenib og i 2 uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.6).

Neurofibromatose type 1 (NF1) associerede tumorer

Baseret på ikke-kliniske data fra NF1-modeller uden BRAF-ændringer kan tovorafenib fremme tumorvækst hos patienter med NF1-associerede tumorer (se pkt. 5.3). Evidens for en BRAF-ændring bør bekræftes før påbegyndelse af behandling med tovorafenib.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. flaske, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på tovorafenib

Tovorafenib er et substrat for det metaboliserende enzym CYP2C8.

Stærke eller moderate CYP2C8-hæmmere

Stærke eller moderate CYP2C8-hæmmere forventes at øge eksponeringen for tovorafenib baseret på en forståelse af den underliggende eliminationsmekanisme, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger ved tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administration af tovorafenib med en stærk eller moderat CYP2C8-hæmmer (f.eks. gemfibrozil) bør undgås.

Stærke eller moderate CYP2C8-induktorer

Stærke eller moderate CYP2C8-induktorer forventes at nedsætte eksponeringen for tovorafenib baseret på en forståelse af den underliggende eliminationsmekanisme, hvilket kan reducere virkningen af tovorafenib (se pkt. 5.2). Samtidig administration af tovorafenib med en stærk eller moderat CYP2C8-induktor (f.eks. carbamazepin) bør undgås.

Tovorafenibs effekt på andre lægemidler

CYP3A-substrater

Tovorafenib er en CYP3A-induktor. Samtidig administration med tovorafenib forventes at nedsætte eksponeringen for visse CYP3A-substrater, hvilket kan reducere virkningen af disse substrater (se pkt. 5.2). Samtidig administration af tovorafenib med visse CYP3A-substrater (f.eks. tacrolimus), hvor minimale koncentrationsændringer kan føre til alvorlige terapeutiske fejl, bør undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør patienterne monitoreres for tab af virkning, medmindre andet er angivet i produktresuméet for det pågældende CYP3A-substrat.

Samtidig administration af tovorafenib med hormonelle kontrceptiva (CYP3A-substrater) kan gøre hormonelle kontrceptiva ineffektive (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2). Samtidig administration af hormonelle kontrceptiva med tovorafenib bør undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal der anvendes en yderligere sikker ikke-hormonel kontrceptionsmetode under samtidig administration og i 28 dage efter seponering af tovorafenib.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- og CYP2C9-substrater

In vitro-data indikerede, at tovorafenib potentielt kan inducere CYP1A2 og CYP2B6 samt hæmme CYP2C8 og CYP2C9. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Når tovorafenib administreres sammen med lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer, anbefales passende monitorering.

Transportersubstrater

In vitro-data indikerede, at tovorafenib potentielt kan hæmme BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Når tovorafenib administreres sammen med lægemidler, der er substrater for disse transportere, anbefales passende monitorering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontrception hos kvinder og mænd

Kvinder i den fertile alder bør tage en graviditetstest før påbegyndelse af behandling med tovorafenib. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontrceptionsmetoder under behandlingen og i 28 dage efter seponering af tovorafenib. Tovorafenib kan nedsætte virkningen af hormonelle kontrceptiva, og

en anden sikker ikke-hormonel kontraceptionsmetode, såsom en barrieremetode, bør anvendes (se pkt. 4.5). Mandlige patienter med kvindelige partnere med forplantningspotentialer skal anvende kondom og sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen med tovorafenib og i 2 uger efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af tovorafenib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Tovorafenib bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen vejer tungere end den mulige risiko for fosteret. Gravide kvinder bør informeres om den potentielle risiko for fosteret. Hvis en patient bliver gravid under behandling med tovorafenib, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om tovorafenib udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes, og amning bør derfor seponeres under behandling med tovorafenib og i 2 uger efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der er ingen data om tovorafenibs effekt på fertilitet hos mennesker. Baseret på fund hos dyr kan tovorafenib påvirke fertiliteten hos mænd og kvinder med forplantningspotentialer, og effekten kan være irreversibel (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tovorafenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen for tovorafenib bør tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder. Patienterne bør gøres opmærksom på, at tovorafenib kan forårsage træthed, hvilket kan påvirke disse aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen af tovorafenib er baseret på samlet data fra 137 patienter i alderen 6 måneder og derover med tilbagefald eller refraktært pædiatrisk lavgradsgliom (LGG) med BRAF-ændring i et klinisk studie (FIREFLY-1, arm 1 og 2). Medianbehandlingsvarigheden var 22,5 måneder (interval: 0,7 til 32,1 måneder). Den inkluderede sikkerhedspopulation havde en medianalder på 9 år (interval: 1 til 24 år); 3 (2 %) patienter var 6 måneder til < 2 år, 93 (68 %) patienter var 2 år til < 12 år, og 41 (30 %) patienter var > 12 år.

De mest almindelige bivirkninger efter MedDRA foretrukne termer var: ændringer i hårfarve (77,4 %), øget kreatinfosfokinase i blodet (62,0 %), træthed (60,6 %), anæmi (60,6 %), opkastning (56,2 %), hypofosfatæmi (52,6 %), hovedpine (52,6 %), makulopapuløst udslæt (50,4 %), pyreksi (46,7 %), vækstretardering (43,1 %), tør hud (40,9 %), øget aspartataminotransferase (38,0 %), øget laktatdehydrogenase i blodet (38,0 %), kvalme (37,2 %), obstipation (36,5 %), øvre luftvejsinfektion (35,8 %), acneiform dermatitis (34,3 %), epistaxis (32,1 %), nedsat appetit (29,9 %) og paronyki (29,9 %).

De hyppigst indberettede alvorlige bivirkninger var: vækstretardering (6,6 %), opkastning (6,6 %) og tumorblødning (5,1 %).

Den hyppigst indberettede bivirkning, der førte til dosisreduktion af tovorafenib hos > 5 % af patienterne, var makulopapuløst udslæt (5,1 %). De hyppigst indberettede bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse hos > 5 % af patienterne, var pyreksi (13,9 %), makulopapuløst udslæt (10,2 %),

opkastning (10,2 %), træthed (5,8 %), kvalme (5,1 %), hovedpine (5,1 %) og øget alaninaminotransferase (5,1 %).

Bivirkninger, der førte til permanent seponering af tovorafenib hos mere end én patient, var vækstretardering (2,9 %) og tumorblødning (2,9 %).

Bivirkningstabel

Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med tovorafenib monoterapi i FIREFLY-1 (n=137) er angivet i tabel 4. Bivirkningerne er angivet efter MedDRA systemorganklasser og efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 4: Bivirkninger rapporteret hos pædiatriske LGG-patienter i FIREFLY-1 (n=137)

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektion, paronykie, virusinfektion
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Anæmi ^a
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Nedsat appetit, hypokaliæmi, hypoalbuminæmi, hyponatriæmi
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Øjne	
Almindelig	Blefaritis, tørre øjne
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Blødning ^b , intratumoral blødning ^c , rødme
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Opkastning, kvalme, obstipation, mavesmerter ^d , stomatit ^e , diarré ^f
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Udslæt ^g , ændringer i hårfarve, tør hud ^h , acneiform dermatitis ⁱ , pruritus, misfarvning af hud ⁱ , alopeci, fotosensitivitetsreaktion
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Vækstretardering ^k , smerter i ekstremiteter, myalgi, artralgi
Almene symptomer	
Meget almindelig	Træthed, pyreksi, ødem ^l
Undersøgelser	
Meget almindelig	Nedsat fosfat i blodet ^m , øget kreatinfosfokinase i blodet, øget laktatdehydrogenase i blodet, øget aspartataminotransferase, nedsat vægt, øget alaninaminotransferase, nedsat lymfocytal, øget bilirubin i blodet, nedsat antal hvide blodceller
Almindelig	Eosinofili

^a Omfatter termen nedsat hæmoglobin

^b Omfatter termene epistaxis, kontusion, gingival blødning, hæmatom, petekkier, gastrointestinal blødning, hæmatemese, hæmatokesi, nedre gastrointestinal blødning, purpura, subdural blødning, vaginal blødning

^c Omfatter termene tumorblødning, intrakraniell tumorblødning

^d Omfatter termen øvre mavesmerter

^e Omfatter termene aftøs stomatitis, mundsår, cheilitis, perlèche, sår dannelse i læbe

^f Omfatter termen enterokolitis

^g Omfatter termene makulopapuløst udslæt, eksem, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, pustuløst udslæt, dermatitis, lægemiddeludslæt, hudafskalning, bulløs dermatitis, follikulært udslæt, makulært udslæt, pruritisk udslæt, erythema multiforme, blæreudslæt

^h Omfatter termene sprukne læber, tørre læber, xerodermi

ⁱ Omfatter termen akne

^j Omfatter termene huddepigmentering, hudhyperpigmentering, hudhypopigmentering, melanocytært nævus

^k Omfatter termen vækstfejl

^l Omfatter termene ansigtsødem, hævelse i ansigtet, periorbitalt ødem, hævelse omkring øjnene, perifert ødem, perifer hævelse, læbeødem, vulvalt ødem

^m Omfatter termen hypofosfatæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Intratumoral blødning (ITH)

I FIREFLY-1 blev intratumoral blødning (omfatter termene tumorblødning og intrakraniell tumorblødning) observeret hos 13,9 % af patienterne, 3,6 % af patienterne rapporterede hændelser af grad ≥ 3 , 0,7 % af patienterne rapporterede hændelser af grad 5. Behandling med tovorafenib blev permanent seponeret på grund af ITH-hændelser hos 2,9 % af patienterne. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af ITH var 239,2 dage (median: 206 dage; interval: 23-671 dage) og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af ITH var 30,8 dage (median: 19,5 dage; interval: 1-88 dage).

Andre blødningshændelser

I FIREFLY-1 blev andre blødningshændelser observeret hos 40,1 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad ≥ 3 hos 2,2 %. Den hyppigste blødningshændelse (epistaxis) blev indberettet hos 32,1 % af patienterne, og de fleste tilfælde var grad 1. En patient oplevede en epistaxis hændelse af grad 3. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af blødningshændelse var 124,5 dage (median: 77 dage; interval: 4-617 dage), og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af blødningshændelser var 78,1 dage (median: 9 dage; interval: 1-428 dage).

Vækstretardering

Patienter behandlet med tovorafenib i op til 24 måneder udviste fald fra *baseline* i Z-scorer for højde sammenlignet med alders- og kønsmatched normative data, selvom børn med pædiatrisk LGG kan forventes at have ændrede væksthastigheder sammenlignet med børn uden kræft. I FIREFLY-1 blev vækstretardering rapporteret hos 44,5 % af patienterne i alderen 18 år eller yngre. Vækstretardering medførte dosisafbrydelse hos 5,1 % af patienterne og dosisreduktion hos 2,2 % af patienterne. Hos de patienter, der oplevede vækstretardering og fik foretaget røntgen af deres hånd for at vurdere knoglealder, blev der ikke observeret tegn på for tidlig lukning af vækst epifyseskiver eller fremskredet knoglealder. Vækstretardering medførte permanent seponering hos 2,9 % af patienterne. Patienter fulgt, efter afbrydelse af behandlingen med tovorafenib, udviste bedring af væksthastighed og stigning i Z-scorer.

Leverrelaterede hændelser

I FIREFLY-1 blev øget ALAT rapporteret hos 24,8 % af patienterne, der fik tovorafenib. Øget ASAT forekom hos 38 % af patienterne, der fik tovorafenib. Hændelser af grad ≥ 3 med øget ALAT og ASAT blev observeret hos henholdsvis 5,8 % og 2,9 % af patienterne. Derudover blev øget bilirubin rapporteret hos 14,6 % af patienterne. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af øget ALAT var 215,3 dage (interval: 1-672 dage), øget ASAT 123,4 dage (interval: 12-813 dage), og øget bilirubin 79,6 dage (interval: 13-645 dage). Øget ALAT medførte dosisafbrydelse hos 5,1 % af patienterne og dosisreduktion hos 1,5 % af patienterne, mens øget ASAT medførte dosisafbrydelse hos 2,9 % af patienterne og dosisreduktion hos 0,7 % af patienterne. Øget bilirubin medførte dosisafbrydelse hos 0,7 % af patienterne, og ingen patienter krævede dosisreduktion.

Øget kreatinfosfokinase i blodet

I FIREFLY-1 rapporterede 62 % af patienterne hændelser med øget kreatinfosfokinase (CPK) i blodet. 12,4 % af patienterne rapporterede hændelser af grad ≥ 3 . Alle hændelser var ikke-alvorlige. Blandt dem, der rapporterede øgning af kreatinfosfokinase, skete det hos størstedelen (61,2 %) inden for de første 4 uger efter behandlingsstart med tovorafenib. Nogle patienter oplevede flere episoder. Øget kreatinfosfokinase medførte dosisafbrydelse hos 3,6 % af patienterne. Den gennemsnitlige tid fra

behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af øget kreatinfosfokinase var 98,5 dage (median: 29 dage; interval: 4-701 dage) og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af øget kreatinfosfokinase i blodet var 238,4 dage (median: 122 dage; interval: 8-926 dage).

Anæmi

I FIREFLY-1 blev anæmi rapporteret hos 61,3 % af patienterne. 13,1 % af patienterne rapporterede hændelser af grad ≥ 3 . Størstedelen af disse patienter (54,8 %) rapporterede anæmi inden for 60 dage efter behandlingsstart med tovorafenib. Én patient oplevede en alvorlig hændelse. Ingen patienter seponerede behandlingen på grund af anæmi; 2,2 % af patienterne rapporterede anæmi, som krævede dosisafbrydelse eller dosisjustering. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af anæmi var 107,4 dage (median: 57 dage, interval: 8-737 dage). Den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af anæmi var 207,1 dage (median: 89,5 dage; interval: 1-826 dage).

Hudtoksicitet herunder fotosensitivitet

I FIREFLY-1 forekom udslæt hos 83,2 % af patienterne. De fleste hændelser var lette, og hændelser af grad ≥ 3 blev rapporteret hos 12,4 % af patienterne. Udslæt medførte dosisafbrydelse hos 16,1 % af patienterne og dosisreduktion hos 8,8 % af patienterne, og hos 1 patient (0,7 %) blev behandlingen seponeret på grund af pruritisk udslæt. Den gennemsnitlige tid fra behandlingsstart med tovorafenib til indtræden af den første forekomst af udslæt var 87,6 dage (median: 14,5 dage; interval: 1-617 dage), og den gennemsnitlige varighed af den første forekomst af udslæt var 103 dage (median: 43 dage; interval: 1-777 dage). Fotosensitivitet forekom hos 14,6 % af patienterne, herunder én hændelse af grad 3 hos én patient (0,7 %), og medførte dosisafbrydelse hos én patient (0,7 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen information om overdosering med tovorafenib. Ved overdosering bør behandlingen med tovorafenib seponeres, og patienten bør behandles symptomatisk med passende monitorering efter behov. Da tovorafenib i høj grad bindes til plasmaproteiner, er hæmodialyse sandsynligvis ineffektiv som behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, B-Raf serin-threonin-kinase (RAF)-hæmmer, ATC-kode: L01EC04

Virkningsmekanisme

Tovorafenib er et lille, selektivt molekyle, der penetrerer centralnervesystemet (CNS) type II RAF-kinaser, der hæmmer muteret BRAF V600E, *wild-type* BRAF- og *wild-type* CRAF-kinaser, herunder RAF-monomerer og -dimerer samt BRAF-genfusioner. Dette hæmmer aktiveringen af mitogenaktiveret proteinkinase (MAPK)-signalvejen (se pkt. 5.3).

Farmakodynamisk virkning

Kardiovaskulær elektrofysiologi

Ved den anbefalede dosis af tovorafenib på 380 mg/m² oralt én gang ugentligt (maksimalt 600 mg), blev der ikke observeret nogen gennemsnitlig stigning i QT-intervallet på > 20 millisekunder.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af tovorafenib blev evalueret hos patienter i alderen fra 6 måneder og ældre i et multicenter, åbent, enkeltarmet klinisk studie (FIREFLY-1 [Arm 1]). Kvalificerede patienter (n=76), i alderen 6 måneder til 25 år, skulle have haft et recidiverende eller refraktær pædiatrisk lavgradsgliom (LGG) med en aktiverende BRAF-ændring baseret på lokal laboratorietest. Patienterne skulle desuden have mindst én målbar læsion i henhold til RANO 2010-kriterierne. Alle patienter havde modtaget mindst én tidligere systemisk førstelinjebehandling og havde dokumenteret radiografisk sygdomsprogression. Patienter med tumorer med yderligere aktiverende molekyler(e) ændring(er) (f.eks. IDH1/2-mutationer, FGFR-mutationer) eller patienter med kendt eller formodet diagnose af neurofibromatose type 1 (NF1) blev ekskluderet.

Patienterne modtog tovorafenib ca. 420 mg/m² oralt én gang ugentligt (interval: 290-476 mg/m², svarende til 0,76-1,25 gange den anbefalede dosis) ifølge legemsoverfladeareal, med en maksimal dosis på 600 mg, indtil sygdomsprogression, tab af klinisk virkning eller uacceptabel toksicitet.

Tumurvurderinger blev udført hver 12. uge.

De primære effektendepunkter var samlet responsrate (ORR) hos patienter vurderet ved en uafhængig gennemgang baseret på kriterierne fra RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), det primære endepunkt og RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*). Yderligere effektendemål omfattede responsvarighed, tid til respons, ORR og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved en uafhængig gennemgang baseret på RANO-LGG (2011) kriterier.

Medianalderen var 8,5 år (interval: 2-21 år); 14 patienter var under 6 år, 42 mellem 6 og 12 år, 15 patienter mellem 12 og 16 år og 6 patienter var over 16 år og under 25 år. 53 % var drenge; 61 % var hvide, og 93 % havde Karnofsky/Lansky *performance status* på 80-100. Patienterne havde modtaget en median på 3 tidligere systemiske behandlinger (interval: 1-9), herunder 22 %, 26 %, 21 % og 30 %, som havde modtaget henholdsvis 1, 2, 3 og > 3 tidligere systemiske behandlinger. De mest almindelige tidligere behandlinger var kemoterapi (carboplatin og vincristin). 46 patienter (60 %) havde tidligere modtaget behandling med en MAPK-signalvejshæmmer. De mest almindelige tumorplaceringer var synsbanen (51 %), dybe midtlinjestrukturer (12 %), hjernestamme (8 %), cerebellum (7 %) og cerebrale hemisfærer (5 %). 63 patienter (83 %) havde BRAF-genfusion eller -omlejring, og 13 patienter (17 %) havde en V600-mutation.

Medianvarighed af behandling var 23,7 måneder (interval: 0,7-32,1 måneder).

I henhold til protokollen kunne patienter indgå i en valgfri behandlingspause efter 26 behandlingscykluser/24 måneders behandling efter investigatorens vurdering. 43 % (33/76) af patienterne var i behandlingspause og 14 % (11/76) af patienterne fortsatte behandlingen. Blandt de patienter, der indgik i behandlingspause, blev 3 patienter (9,1 %) genbehandlet med tovorafenib efter klinisk eller radiografisk tegn på sygdomsprogression.

Baseret på RANO HGG-kriterier ved uafhængig vurdering var ORR blandt de 69 evaluerbare patienter 71,0 % (58,8, 81,3; 95 % CI), hvoraf 23,2 % af patienterne havde komplet respons, 47,8 % havde delvis respons og 21,7 % havde stabil sygdom. Den mediane varighed af respons var 19,7 måneder (95 %CI: 13,7, NE [kan ikke estimeres]).

Effektresultaterne baseret på RAPNO-LGG fremgår af tabel 5.

Tabel 5 Effektræsultater baseret på en uafhængig gennemgang i FIREFLY-1 (Arm-1)

Effektparameter	RAPNO-LGG N=76*
Samlet responsrate	
ORR (CR+PR+MR) 95% CI ^a	52,6 % (40,8, 64,2)
Bedste samlede respons	
Komplet respons (CR), n (%)	0 (0)
Delvist respons (PR), n (%)	29 (38,2 %)
Mindre respons (MR), n (%)	11 (14,5 %)
Stabil sygdom (SD), n (%)	22 (28,9 %)
Progressiv sygdom (PD), n (%)	13 (17,1 %)
Responsvarighed (DoR)	
Median (95 %CI) ^b , måneder	18,0 (12,0, 22,8)
DoR-rate ≥ 12 måneder (95 % CI) ^b	65,0 % (48,2 %, 77,6 %)
DoR-rate ≥ 24 måneder (95 % CI) ^b	25,6 % (11,4 %, 42,6 %)

Forkortelser: RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*, CI = konfidensinterval.

* Mindst én målbar læsion ved *baseline* baseret på de relevante billeddiagnostiske kriterier RAPNO LGG.

^a Baseret på Clopper-Pearson eksakt konfidensinterval.

^b Baseret på Kaplan-Meier-estimat.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af FIREFLY-2 studiet indtil juli 2030 for Ojemda i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population der behandles for pædiatrisk lavgradsgliom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre for tovorafenib præsenteres som middelværdi (CV%), medmindre andet er angivet. Baseret på populationsfarmakokinetik (pop-PK) modellering er *steady state* maksimal koncentration (C_{max}) af tovorafenib 6,9 µg/ml (23 %) og arealet under koncentrationskurven (AUC) 508 µg*t/ml (31 %). Tiden til at nå *steady state* for tovorafenib er 12 dage (33 %). Eksponeringen af tovorafenib stiger proportionalt med dosis. Der forekommer ingen klinisk signifikant akkumulering af tovorafenib.

Absorption

Baseret på klinisk studie hos raske frivillige er mediantid (minimum, maksimum) til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (T_{max}) for tovorafenib 3 timer (1,5-4 timer) efter en enkelt dosis med tabletter eller oral suspension.

Indvirkning af mad

Baseret på klinisk studie hos raske frivillige blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i tovorafenibs $C_{\max}$ og AUC efter administration af tabletter sammen med et måltid med højt fedtindhold (ca. 859 kcal, 54 % fedt) sammenlignet med fastende tilstand, men $T_{\max}$ blev forsinket til 6,5 timer.

Fordeling

Baseret på pop-PK modellering er det tilsyneladende fordelingsvolumen for tovorafenib 60 L/m² (23 %). *In vitro* er 97,5 % af tovorafenib bundet til humane plasmaproteiner. Tovorafenib binder i høj grad til albumin (≈ 95 %) og moderat til alfa-1-syre glykoprotein (AAG) (≈ 42 %).

Biotransformation

Tovorafenib metaboliseres primært af aldehydoxidaser og CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 og CYP2C19 metaboliserer tovorafenib i mindre grad.

Lægemiddelinteraktionsstudier

In vitro-studier

CYP450-enzymmer: Tovorafenib hæmmer CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A, men hæmmer ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP2D6 ved potentielt klinisk relevante koncentrationer.

Tovorafenib inducerer CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 ved potentielt klinisk relevante koncentrationer.

Transportersystemer: Tovorafenib er ikke substrat for brystkræftmodstandsprotein (BCRP), P-glykoprotein (P-gp), OATP1B1 eller OATP1B3. Tovorafenib er ikke evalueret som substrat for OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og OCT2. Tovorafenib hæmmer potentielt BCRP, OATP1B1, OATP1B3 og MATE1 ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Baseret på pop-PK modellering er tovorafenibs terminale halveringstid ca. 56 timer (33 %) og den tilsyneladende clearance er 0,7 L/h/m² (31 %). Baseret på klinisk studie hos raske frivillige blev 66,1 % af en enkelt oral dosis med radiomærket tovorafenib udskilt i fæces (8,6 % uændret) og 28,7 % i urin (0,2 % uændret).

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Baseret på pop-PK modellering blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af tovorafenib baseret på alder (1 til 94 år). $C_{\max}$ og AUC hos pædiatriske patienter mellem 11 måneder og 17 år lå inden for det interval, der blev observeret hos voksne ved samme dosis pr. legemsoverflade.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Baseret på pop-PK modellering blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² beregnet med Schwartz- eller MDRD-formel). Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²).

Patienter med nedsat leverfunktion

Baseret på pop-PK modellering af PK-data fra kliniske studier blev der ikke observeret klinisk signifikante forskelle hos patienter med let unormale leverfunktionsprøver (defineret som bilirubin $\leq$ øvre normalgrænse [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller bilirubin $>$ 1-1,5x ULN og enhver ASAT-værdi). Tovorafenib er ikke undersøgt hos patienter med moderat unormale

leverfunksionsprøver (defineret som bilirubin > 1,5-3x ULN og enhver ASAT-værdi) eller svært unormale leverfunksionsprøver (defineret som bilirubin > 3x ULN og enhver ASAT) (se pkt. 4.2).

Race

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af tovorafenib baseret på race (hvid, sort, asiatisk).

Køn

Der blev ikke observeret klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken af tovorafenib baseret på køn.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk sammenhæng

Eksposering for tovorafenib er forbundet med reducerede højde-i-forhold-til-alder Z-score hos pædiatriske patienter. Risikoen for reduceret højde i forhold til alder fortsætter under behandling med tovorafenib. Højere eksposering for tovorafenib var forbundet med øget risiko for bivirkninger såsom hududslæt og forhøjede leverenzymmer (ASAT og ALAT) (se pkt. 4.8). Eksposerings-respons-forholdet for samlet responsrate baseret på RAPNO-LGG var ikke klinisk signifikant over dosisintervallet 290-476 mg/m² (0,76-1,25 gange den anbefalede dosis).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

In vitro øgede tovorafenib fosforyleringen af ekstracellulært signalreguleret kinase (ERK) ved klinisk relevante koncentrationer i celler med neurofibromatose type 1 med tab af funktion (NF1-LOF), hvilket indikerer aktivering frem for hæmning af MAP-kinase-signalvejen. Tovorafenib havde ingen antitumoraktivitet i en NF1-genetisk modificeret musemodel med plexiform neurofibrom uden BRAF-ændring (se pkt 4.4), og selvom det ikke var statistisk signifikant, blev der observeret en stigning i tumorvolumen hos 2 ud af 12 mus (ca. 17 %).

I hERG-transfekte HEK293-celler blev hERG-kanalen hæmmet, hvilket indikerer et potentiale for QT-forlængelse. Den halve maksimale hæmningskoncentration var 8,9 µM, hvilket er 32 gange højere end den kliniske ubundne plasmakoncentration hos voksne.

Bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set hos dyr ved eksposeringsniveauer svarende til kliniske niveauer og med mulig relevans for klinisk brug, var som følger:

Tovorafenib var ikke kræftfremkaldende i et 26-ugers (6-måneders) studie hos transgene mus ved eksposeringer på ca. 0,6 gange den humane eksposering (AUC) ved den anbefalede humane dosis. Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-studier betragtes tovorafenib ikke som genotoksisk ved klinisk relevante eksposeringer.

I et foreløbigt studie om embryoføtal udvikling hos rotter blev total kuldtab på grund af tidlige resorptioner observeret hos alle hunner, ved subkliniske eksposeringsniveauer lavere end den anbefalede dosis til mennesker. Dette resulterede i, at der ikke var fostre til yderligere undersøgelse, hvilket forklarer fraværet af yderligere udviklingsstudier (pivotal embryoføtal udviklingsstudier samt præ- og postnalt udviklingsstudie).

I et studie om fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos hunnrotter reducerede tovorafenib antallet af graviditeter, *corpora lutea* og levende fostre samt øgede post-implantations-tab ved doser så lave som ca. 0,8 gange den humane eksposering ved den anbefalede dosis baseret på AUC.

I gentagne dosistoksicitetsstudier hos rotter i op til 3 måneders varighed blev følgende tovorafenib-relaterede fund observeret hos hunnrotter: reversibel øget tykkelse af vaginal slimhinde, øget størrelse og/eller antal af *corpora haemorrhagica* og blødning, irreversible cystiske follikler, reducerede *corpora lutea* og interstitiel cellehyperplasi i ovarierne ved doser på ca. 0,4 gange den humane eksposering ved den anbefalede dosis baseret på AUC. Hos hanrotter reducerede tovorafenib vægten af epididymis og testikler, hvilket korrelerede med reversibel tubulær degeneration/atrofi af testiklerne og reduceret epididymal sæd ved doser på ca. 0,3 gange den humane eksposering ved den anbefalede dosis baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Copovidon
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Mannitol (E421)
Natriumlaurylsulfat
Simeticon
Maltodextrin
Silica, kolloid vandfri
Sucralose
Kunstig jordbæraroma (indeholdende maltodextrin, triacetin, kunstig aroma)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til oral suspension:
3 år.

Rekonstitueret opløsning:
15 minutter.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml klar glasflaske af type III med induktionsforsegling og hvidt låg af polypropylen.

Hver pakning indeholder én flaske, en oral doseringssprøjte på 20 ml og en flaskeadapter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Brugsanvisningen skal læses omhyggeligt hver gang, før en dosis af Ojemda klargøres.
- Lægen eller apotekspersonalet bør vise patienten eller omsorgspersonen, hvordan en dosis af Ojemda klargøres, opmåles og gives korrekt.
- Flasken er lavet af glas. Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis flasken er ødelagt eller beskadiget, eller hvis sikkerhedsforseglingen under låget er brudt eller mangler.
- Der må kun anvendes 14 ml stuetempereret vand til klargøring af Ojemda.
- Der må kun anvendes op til 12 ml af Ojemda fra hver klargjort flaske. Hvis den ordinerede dosis er mere end 12 ml (300 mg), skal dosen fordeles så ligeligt som muligt mellem hver klargjort flaske (f.eks. 6 ml og 7 ml ved en dosis på 325 mg). Klargør den første flaske og administrer dosis før klargøring af den anden flaske.
- Hver dosis skal gives inden for 15 minutter efter lægemidlet er klargjort.

Instruktioner for rekonstituering af Ojemda pulver til oral suspension

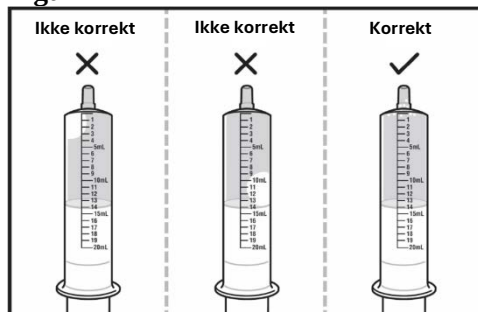
Bemærk: Hvis mere end én flaske er nødvendig til den ordinerede dosis, skal flaskerne rekonstitueres én ad gangen. Fordel dosis så ligeligt som muligt mellem hver klargjort flaske.
Denne procedure skal udføres på en ren og plan arbejdsflade med rene hænder.

Trin 1: Fyld en kop halvt op med stuetempereret vand. **Brug ikke koldt vand.**

Trin 2: Træk stemplet på den orale doseringssprøjte op for at trække vand op til præcis 14 ml-mærket.

Trin 3: Vend spidsen af den orale doseringssprøjte opad og kontrollér for luftbobler. Hvis der er store luftbobler i den orale doseringssprøjte, skubbes vandet tilbage i koppen og der trækkes vand op igen til **14 ml-mærket**. **Gentag dette trin**, indtil der ikke er store luftbobler til stede. Små luftbobler er ok (se figur 1).

Figur 1

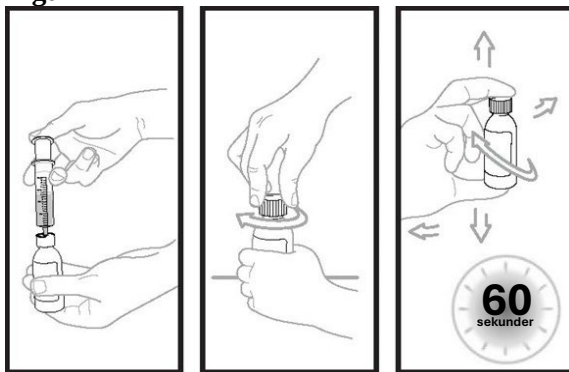


Trin 4: Åbn flasken med pulver ved at trykke låget ned og dreje det til venstre (mod uret). Lægemidlet må ikke anvendes, hvis flasken er ødelagt, beskadiget, eller hvis sikkerhedsforseglingen under låget er brudt eller mangler. Smid **ikke** låget væk.

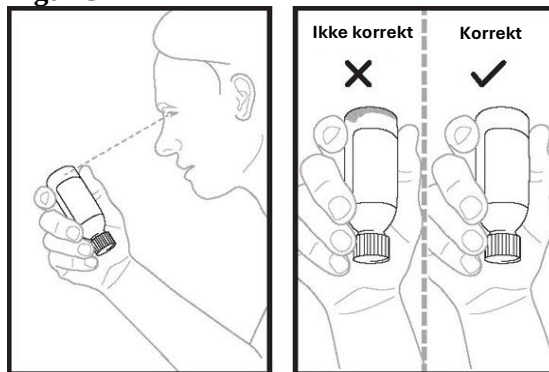
Trin 5: Brug den orale doseringssprøjte til at injicere præcis 14 ml vand til flasken (se figur 2). Sæt straks låget tilbage på flasken ved at trykke ned, mens det drejes til højre (med uret). Ryst flasken grundigt i alle retninger i 60 sekunder.

Vend flasken på hovedet for at kontrollere, om noget af pulveret har sat sig fast til indersiden af flasken (se figur 3). Hvis der stadig ses pulver i flasken, skal flasken rystes yderligere 15 sekunder, indtil du ikke længere ser pulver inden i flasken. **Flasken må ikke rystes i mere end 2 minutter i alt.** Hvis der stadig ses pulver i flasken, skal du bede om en ny flaske.

Figur 2



Figur 3



Trin 6: Vend flasken på hovedet igen og rotér den i 30 sekunder (se figur 4). Fjern låget og kontrollér, at der ikke sidder pulver fast i flaskehalsen. Hvis du ser pulver i flaskehalsen, når låget fjernes, sæt låget på igen, vend flasken på hovedet og rotér i yderligere 15 sekunder. Lad flasken stå i 60 sekunder, så det meste af skummet kan lægge sig. **Bemærk:** Skumdannelse i flasken vil reducere mængden af Ojemda til oral suspension.

Figur 4



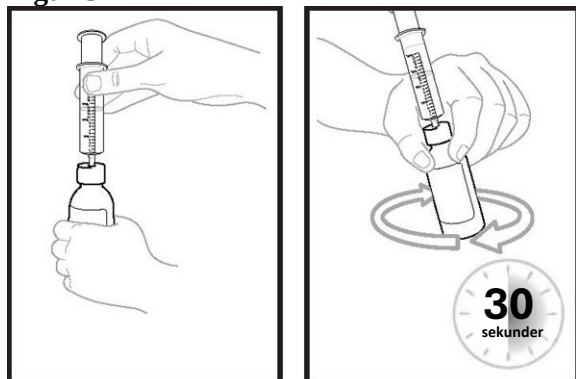
Trin 7: Sæt flaskeadapteren fast i flasken ved at trykke den tæt ind i toppen af flasken. Den øverste kant af flaskeadapteren skal flugte med toppen af flasken.

Fjern **ikke** flaskeadapteren, efter at den er sat i flasken.

Trin 8: Kontrollér den ordinerede dosis i milliliter (ml). Træk luft ind i den orale doseringssprøjte ved at trække stemplet ud til den ordinerede dosis.

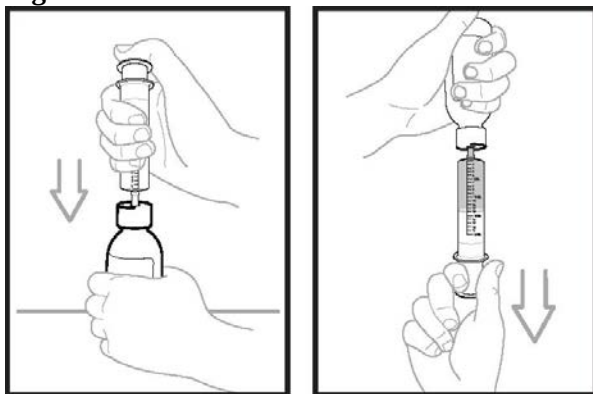
Trin 9: Sæt spidsen af den orale doseringssprøjte ind i flaskeadapteren. Spidsen af den orale doseringssprøjte skal passe tæt ind i hullet på flaskeadapteren. Med den orale doseringssprøjte på plads og ved at holde flasken, hvor spidsen af den orale doseringssprøjte indsættes i flaskeadapteren, roteres den orale suspension i 30 sekunder (se figur 5).

Figur 5



Trin 10: Injicér luften fra den orale doseringssprøjte ind i flasken (se figur 6). Hold den orale doseringssprøjte på plads og vend flasken på hovedet. For at afmåle den ordinerede dosis skal sprøjten spids vende opad, og stemplet trækkes ned, indtil toppen af stemplet flugter med den ordinerede dosis i milliliter.

Figur 6



Trin 11: Mens sprøjten stadig er indsat i flaskeadapteren, fjernes eventuelle luftbobler i den orale doseringssprøjte ved forsigtigt at skubbe Ojemda tilbage i flasken og derefter trække stemplet ned igen for at trække den ordinerede dosis op.

Gentag dette trin, indtil du ser, at der kun er få eller ingen luftbobler tilbage, eller hvis du trækker den forkerte dosis op i den orale doseringssprøjte. Der må kun anvendes op til 12 ml af Ojemda fra hver klargjort flaske.

Trin 12: Lad spidsen af den orale doseringssprøjte blive i flaskeadapteren og vend forsigtigt flasken opad. Sæt flasken tilbage på en plan arbejdsflade. Fjern langsomt spidsen af den orale doseringssprøjte fra flaskeadapteren ved forsigtigt at trække lige op. **Ojemda er klar til administration.**

Administration med oral sprøjte

Når suspensionen er forberedt, placeres spidsen af den orale doseringssprøjte ind mod indersiden af munden, så spidsen rører indersiden af en kind. Tryk derefter langsomt lægemidlet ind i munden ved at presse stemplet ned.

Tryk ikke stemplet ned med kraft. Dette kan medføre kvælning. Lad barnet synke under administrationen af Ojemda.

Administration gennem ernæringssonde

Brug kun en ernæringssonde med en minimumsstørrelse på 12 French. Skyl ernæringssonden i henhold til producentens anvisninger, før suspensionen administreres. Brug en ENFit-sprøjte til at trække suspensionen op fra flasken, og administrer suspensionen i ernæringssonden med en ENFit-adapter. Skyl til sidst ernæringssonden efter administrationen i henhold til producentens anvisninger.

Hvis der kræves 2 flasker for at forberede den nødvendige dosis, gentag trin 1 til 12 og giv resten af dosis med det samme. Sørg for at give hele dosis af Ojemda.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2025/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: DD måned ÅÅÅÅ

Dato for seneste fornyelse: DD måned ÅÅÅÅ

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se bilag I: Produktresumé, punkt 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSÆTTELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte virkning og sikkerhed af tovorafenib til behandling af patienter i alderen 6 måneder og ældre med pædiatrisk lavgradsgliom (LGG), der har en BRAF genfusion eller -omlejring, eller BRAF V600-mutation, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) gennemføre og indsende den endelige rapport fra det fase III randomiserede, parallelgruppe, to-armede studie (FIREFLY-2) med henblik på at evaluere virkning og sikkerhed af tovorafenib monoterapi versus standardbehandling med kemoterapi hos patienter med pædiatrisk lavgradsgliom med en aktiverende ændring i RAF-genet (<i>rapidly accelerated fibrosarcoma</i>), som kræver systemisk førstelinjebehandling.	30. april 2032
MAH skal generere yderligere PK-data hos pædiatriske patienter under 2 år og indsende en opdateret populations-PK-model, der inkluderer disse data, herunder en vurdering af systemisk eksponering og, hvis nødvendigt, reviderede doseringsanbefalinger for denne patientundergruppe.	30. april 2032

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ojemda 100 mg filmovertrukne tabletter
tovorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 100 mg tovorafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet
16 filmoverttrukne tabletter
20 filmoverttrukne tabletter
24 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2025/001 16 filmovertrukne tabletter
EU/1/26/2025/002 20 filmovertrukne tabletter
EU/1/26/2025/003 24 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ojemda 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ojemda 100 mg tabletter
tovorafenib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ojemda 25 mg/ml pulver til oral suspension
tovorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder én flaske 300 mg tovorafenib i 12 ml oral suspension (25 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension.

Indeholder 1 flaske, 1 flaskeadapter, 1 oral doseringssprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvend inden for 15 minutter efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2025/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ojemda 25 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ojemda 25 mg/ml pulver til oral suspension
tovorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Efter rekonstitution indeholder én flaske 300 mg tovorafenib i 12 ml oral suspension (25 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension.
Til engangsbrug.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvend inden for 15 minutter efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Ipsen Pharma

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2025/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ojemda 100 mg filmovertrukne tabletter tovorafenib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Oplysningerne i denne indlægsseddel er til dig eller dit barn – men i indlægssedlen står der blot “dit barn”.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at give Ojemda
3. Sådan skal du give Ojemda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ojemda indeholder det aktive indholdsstof tovorafenib og tilhører en gruppe af lægemidler der kaldes proteinkinasehæmmere.

Ojemda anvendes til patienter i alderen 6 måneder og ældre, til at behandle pædiatrisk lavgradsgliom. Dette er en type hjernetumor der formes i gliacellerne, som støtter og beskytter nervecellerne i hjernen og rygmærven. Gliomer tildeles en grad fra 1 til 4, hvilket angiver hvor aggressive tumorcellerne er. Grad 1 og 2 anses som lavgradsgliom.

Ojemda anvendes til patienter, i alderen 6 måneder og ældre, hvis hjernetumor:

- har en abnormitet i BRAF-gen (BRAF-genfusion eller -omlejring med en BRAF V600-mutation), og;
- som er vendt tilbage efter tidligere behandling eller ikke har reageret på tidligere behandling.

Lægen vil udføre en test, for at sikre, at Ojemda er det rigtige for dit barn, før behandlingen påbegyndes.

2. Det skal du vide, før du begynder at give Ojemda

Giv ikke Ojemda

- hvis dit barn er allergisk over for tovorafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ojemda (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du giver Ojemda. Lægen har brug for at vide, hvis dit barn:

- har **blødningsproblemer**. Ojemda kan forårsage blødningsproblemer, herunder blødning inde i tumoren. Brug af lægemidler, der forhindrer blodet i at størkne, såsom blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia) eller lægemidler, der forhindrer blodpladerne i at danne blodpropper (antitrombotiske lægemidler), kan øge risikoen for disse blødningsproblemer under behandling med Ojemda. Hvis der opstår blødningsproblemer, kan lægen kan pausere, fortsætte med en reduceret dosis eller seponere behandlingen med Ojemda permanent, afhængigt af sværhedsgraden. Kontakt straks lægen, hvis dit barn udvikler symptomer, herunder:
 - næseblod,
 - hovedpine,
 - hoster blod eller blodklumper op,
 - kaster blod op eller opkast der ligner kaffegrums,
 - rød eller sort afføring der ligner tjære,
 - forvirring,
 - uklar tale,
 - svimmelhed,
 - hvis du føler dig svag.
- har **hudproblemer**. Ojemda kan forårsage udslæt, herunder lysfølsomhed (en tilstand hvor huden bliver meget sensitiv overfor sollys eller andre former af ultraviolet lys og let kan blive forbrændt). Du bør forsøge at undgå, at dit barn udsættes for direkte sollys, da det kan fremkalde hudreaktioner. Brug af forebyggende foranstaltninger, såsom solcreme (SPF $\geq$ 50), solbriller og/eller beskyttende tøj, anbefales under behandling med Ojemda. Lægen kan pausere, fortsætte med en reduceret dosis eller seponere behandlingen permanent, afhængigt af sværhedsgraden af reaktionen. Fortæl det straks til lægen, hvis dit barn udvikler symptomer, herunder:
 - hævede knopper på misfarvede hudområder,
 - afslakning, rødme eller hudirritation,
 - blærer,
 - udslæt.

Hvad dit barns læge vil kontrollere før og under behandlingen

- Dit barn vil få taget blodprøver, for at undersøge leverfunktionen før behandlingsstart, en måned efter behandlingsstart og regelmæssigt under behandling med Ojemda. Det skyldes at Ojemda kan forårsage problemer med leveren. Hvis dette opstår, kan lægen pausere eller stoppe behandlingen permanent eller reducere dosis.
- Lægen vil overvåge dit barns vækst før behandlingsstart, regelmæssigt under behandlingen og når behandlingen stoppes. Det skyldes at Ojemda kan sænke dit barns væksthastighed.

Børn under 6 måneder

Ojemda frarådes til børn under 6 måneder. Det er ikke blevet undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ojemda

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får andre lægemidler, for nylig har fået andre lægemidler eller planlægger at få andre lægemidler, før behandlingen med Ojemda påbegyndes. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Det er meget vigtigt, da nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Ojemda, eller øge risikoen for at dit barn får bivirkninger. Ojemda kan også påvirke virkningen af visse andre lægemidler.

- gemfibrozil, et lægemiddel der anvendes til at behandle højt kolesteroltal og fedtniveauer i blodet
- carbamazepin, et lægemiddel der anvendes til at stoppe anfald (epileptiske anfald)
- tacrolimus: et lægemiddel der anvendes til at undertrykke kroppens immunsystem, eller forhindre, at kroppen afstøder et transplanteret organ
- prævention: hvis du anvender hormonelle præventionsmidler, som tages gennem munden, skal du også bruge en sikker barriereprævention (se Graviditet, amning og fertilitet).

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken hvis dit barn får nogle af disse lægemidler (eller hvis du ikke er sikker). Lægen kan vælge at justere dosis.

Graviditet, amning og fertilitet

Graviditet

Selvom dette lægemiddel primært ville bruges til børn, kan det også bruges til ældre patienter, som kan blive gravide. Dette afsnit er rettet mod disse patienter

- Hvis du er gravid, eller hvis du tror at du kan være gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken om råd før du tager dette lægemiddel. Ojemda kan potentielt skade et ufødt barn.
- Hvis du bliver gravid under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte lægen. Data fra dyrestudier viser, at Ojemda kan skade det ufødte barn.

Hvis dit barn kan blive gravid vil lægen udføre en test, før påbegyndelse af behandling med Ojemda.

Prævention

Hvis dit barn kan blive gravid, skal der bruges en sikker præventionsmetode (kontraception) under behandling med Ojemda og i mindst 28 dage efter den sidste dosis af Ojemda.

Præventionsmetoder, der indeholder hormoner (såsom præventionstabletter, injektioner eller plastre) kan have nedsat virkning, under behandling med Ojemda. Der bør anvendes en sikker præventionsmetode, uden hormoner (for eksempel kondom), for at undgå risikoen for at blive gravid, når du tager Ojemda. Spørg lægen eller sygeplejersken om råd.

Hvis dit barn (dreng) er i stand til at gøre en anden gravid, bør dit barn anvende sikker prævention uden hormoner (kontraception) under behandling med Ojemda og i 2 uger, efter sidste dosis af Ojemda.

Amning

Det vides ikke, om Ojemda udskilles i modermælk. Dit barn bør ikke amme under behandling, og i 2 uger efter behandling er stoppet. Tal med lægen om den bedste måde at ernære barnet på i løbet af denne tid.

Fertilitet

Ojemdas virkning på fertiliteten er ikke kendt. Dette lægemiddel kan potentielt påvirke fertiliteten hos mænd og kvinder. Virkningen er muligvis permanent. Muligheder for at forbedre dit barns chancer for at få børn i fremtiden bør drøftes med dit barns læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ojemda kan give bivirkninger, der kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, køre på cykel/scooter, betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, der kræver opmærksomhed. Hvis dit barn har problemer med synet eller føler sig træt eller svag, eller har lavt energiniveau, bør sådanne aktiviteter undgås.

Beskrivelsen af disse effekter kan findes i punkt 4.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken hvis du er i tvivl om noget. Dit barns sygdom, symptomer og behandlingssituation kan også påvirke deres evne til at deltage i sådanne aktiviteter.

Ojemda indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 mg tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du give Ojemda

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis

Lægen vil beslutte den korrekte dosis af Ojemda, baseret på dit barns kropsstørrelse, herunder deres vægt og højde.

Lægen kan beslutte, at dit barn skal have en lavere dosis, hvis der opstår bivirkninger.

Behandlingen vil fortsætte så længe, at dit barn har gavn af den og der ikke opstår uacceptable bivirkninger.

Sådan gives Ojemda

Dit barn skal synke tabletterne hele med vand. Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses. Hvis dit barn ikke kan synke, kan Ojemda fås i pulver til oral suspension.

Giv Ojemda én gang ugentligt, med eller uden mad.

Hvis du har givet for meget Ojemda

Hvis du har givet for meget Ojemda, **kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken** for råd.

Hvis det er muligt, skal du vise Ojemda pakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at give Ojemda

- Hvis den ugentlige dosis af Ojemda er udskudt og det er 3 dage eller mindre siden du skulle have givet Ojemda, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Giv dit barn den næste dosis som sædvanligt på den planlagte dag.
- Hvis dosis af Ojemda er udskudt og det er mere end 3 dage siden du skulle have givet Ojemda, skal du springe den over og give dit barn den næste dosis som sædvanligt på den planlagte dag.

Hvis dit barn kaster op efter at have taget Ojemda

Hvis dit barn kaster op med det samme efter at have taget Ojemda, skal du give dosen igen. Hvis du ikke er sikker på, om du bør give endnu en dosis, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at give Ojemda

Giv Ojemda så længe lægen anbefaler. Du må ikke stoppe med at give Ojemda, medmindre lægen råder dig til det.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at bruge dette lægemiddel og søg straks læge hvis dit barn har nogle af nedenstående symptomer:

- Kraftig blødning herunder næseblod der ikke stopper.
- Tegn på tumorblødning, såsom pludselig prikken, svaghed, følelsesløshed eller pludselig og alvorlig hovedpine, kvalme eller opkastning, forvirring eller sløret tale.
- Udslæt, aknelignende udslæt, afskalning, rødme af huden eller irritation, knopper eller små papler, blærer. Dette kan være tegn på alvorlige hududslæt.
- Solforbrænding efter soleksposering. Det anbefales at tage forebyggende foranstaltninger mod soleksposering, såsom brug af solcreme (SPF $\geq$ 50), solbriller og/eller beskyttende tøj.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Ændring af hårfarve
- Træthed
- Lave niveauer af røde blodceller, der kan forårsage træthed og bleg hud (blodmangel)
- Øgede niveauer af enzymer (øget kreatinfosfokinase i blodet) et enzym der frigives i blodet, når musklen er ødelagt.

- Opkast
- Lave niveauer af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- Hovedpine
- Tør hud
- Feber (pyreksi)
- Langsom vækst (vækstretardering)
- Akne
- Øgede niveauer af enzymer fundet i dit barns lever (øget aspartataminotransferase)
- Øgede niveauer af enzymer (øget laktatdehydrogenase i blodet) som kan vise, at dit barn har en form for vævsskade.
- Kvalme
- Forstoppelse
- Betændelse i næse og hals (infektion i de øvre luftveje)
- Hævelse (ødem)
- Infektion i negleleje (paronyki)
- Nedsat appetit
- Mavesmerter (abdominalsmerter)
- Lave niveauer af kalium i blodet (hypokalæmi)
- Betændelse rundt om munden (stomatitis)
- Kløende hud (pruritus)
- Diarré
- Vægttab (nedsat vægt)
- Øgede niveauer af enzymer fundet i dit barns lever (øget alaninaminotransferase)
- Smerter i ben og arme (smerte i ekstremitet)
- Ændring af hudfarve (misfarvning af hud)
- Hårtab (alopecia)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Nedsat antal lymfocytter, en type hvide blodlegemer
- Øgede niveauer af et nedbrydningsprodukt af røde blodceller (øget bilirubin blodet)
- Lave niveauer af albumin i blodet (hypoalbuminæmi)
- Lave niveauer af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- Ledsmerter (artralgi)
- Virusinfektion
- Nedsat antal hvide blodlegemer.
- Rødme af huden (flushing).

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Øget eosinofiltal, en type af hvide blodlegemer
- Betændelse af øjenlågsranden (blefaritis)
- Tørt øje.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterfolien og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ojemda indeholder:

- Aktivt stof: tovorafenib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 100 mg tovorafenib.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: silica, kolloid vandfri, copovidon, croscarmellose, magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose.
Filmovertræk: hypromellose, macrogol, titandioxid, gul jernoxid, rød jernoxid.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige 'natriumfrit'.

Udseende og pakningsstørrelser

Ojemda 100 mg tabletter er orange, ovale filmovertrukne tabletter præget med "100" på den ene side og "D101" på den anden side. De leveres i blisterpakninger der indeholder enten 4, 5 eller 6 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder 16, 20 eller 24 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Ojemda 25 mg/ml pulver til oral suspension tovorafenib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Oplysningerne i denne indlægsseddel er til dig eller dit barn – men i indlægssedlen står der blot “dit barn”.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at give Ojemda
3. Sådan skal du give Ojemda
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ojemda indeholder det aktive indholdsstof tovorafenib og tilhører en gruppe af lægemidler der kaldes proteinkinasehæmmere.

Det anvendes til patienter i alderen 6 måneder og ældre, til at behandle pædiatrisk lavgradsgliom. Dette er en type hjernetumor der formes i gliacellerne, som støtter og beskytter nervecellerne i hjernen og rygmarven. Gliomer tildeles en grad fra 1 til 4, hvilket angiver, hvor aggressive tumorcellerne er. Grad 1 og 2 anses som lavgradsgliom.

Ojemda anvendes til patienter, hvis hjernetumor:

- har en abnormitet i BRAF-gen (BRAF-genfusion eller -omlejring, eller med en BRAF V600 mutation), og;
- som er vendt tilbage efter tidligere behandling eller ikke har reageret på tidligere behandling.

Lægen vil udføre en test, for at sikre, at Ojemda er det rigtige for dit barn, før behandlingen påbegyndes.

2. Det skal du vide, før du begynder at give Ojemda

Giv ikke Ojemda

- hvis dit barn er allergisk over for tovorafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ojemda (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du giver Ojemda. Lægen har brug for at vide, hvis dit barn:

- har **blødningsproblemer**. Ojemda kan forårsage blødningsproblemer, herunder blødning inde i tumoren. Brug af lægemidler, der forhindrer blodet i at størkne, såsom blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia) eller lægemidler, der forhindrer blodpladerne i at danne blodpropper (antitrombotiske lægemidler), kan øge risikoen for disse blødningsproblemer, under behandling med Ojemda. Hvis der opstår blødningstendenser, kan lægen pausere, fortsætte med en reduceret dosis eller seponere behandlingen med Ojemda permanent, afhængigt af sværhedsgraden. Kontakt straks lægen, hvis dit barn udvikler symptomer herunder
 - næseblod,
 - hovedpine,
 - hoster blod eller blodklumper op,
 - kaster blod op eller opkast der ligner kaffegrums,
 - rød eller sort afføring der ligner tjære,
 - forvirring,
 - uklar tale,
 - svimmelhed,
 - hvis du føler dig svag.
- har **hudproblemer**. Ojemda kan forårsage udslæt, herunder lysfølsomhed (en tilstand hvor huden bliver meget sensitiv overfor sollys eller andre former af ultraviolet lys og let kan blive brændt). Disse kan være tegn på alvorlige hududslæt. Du bør forsøge at undgå, at dit barn udsættes for direkte sollys, da det kan fremkalde hudreaktioner. Brug af forebyggende foranstaltninger, såsom solcreme (SPF $\geq$ 50), solbriller og/eller beskyttende tøj, anbefales under behandling med Ojemda. Lægen kan pausere, fortsætte med en reduceret dosis eller seponere behandlingen permanent, afhængigt af sværhedsgraden af reaktionen. Fortæl det straks til lægen, hvis dit barn udvikler symptomer, herunder:
 - hævede knopper på misfarvede hudområder,
 - afslakning, rødme eller hudirritation,
 - blærer,
 - udslæt.

Hvad dit barns læge vil kontrollere før og under behandlingen

- Dit barn vil få taget blodprøver, for at undersøge leverfunktionen før behandlingsstart, en måned efter behandlingsstart og regelmæssigt under behandling med Ojemda. Det skyldes at Ojemda kan forårsage problemer med leveren. Hvis dette opstår, kan lægen pausere eller stoppe behandlingen permanent eller reducere dosis.
- Lægen vil overvåge dit barns vækst før behandlingsstart, regelmæssigt under behandlingen og når behandlingen stoppes. Det skyldes at Ojemda kan sænke dit barns væksthastighed.

Børn under 6 måneder

Ojemda frarådes til børn under 6 måneder. Det er ikke blevet undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Ojemda

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får andre lægemidler, for nylig har fået andre lægemidler eller planlægger at få andre lægemidler, før behandlingen med Ojemda påbegyndes. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Det er meget vigtigt, da nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Ojemda, eller øge risikoen for at dit barn får bivirkninger. Ojemda kan også påvirke virkningen af visse andre lægemidler.

- gemfibrozil, et lægemiddel der anvendes til at behandle højt kolesteroltal og fedtniveauer i blodet
- carbamazepin, et lægemiddel der anvendes til at stoppe anfald (epileptiske anfald)
- tacrolimus: et lægemiddel der anvendes til at undertrykke kroppens immunsystem, eller forhindre, at kroppen udstøder et transplanteret organ
- prævention: hvis du anvender hormonelle præventionsmidler, som tages gennem munden, skal du også bruge en sikker barriereprævention (se Graviditet, amning og fertilitet)

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken hvis dit barn får nogle af disse lægemidler (eller hvis du ikke er sikker). Lægen kan vælge at justere dosis.

Graviditet, amning og fertilitet

Graviditet

Selvom dette lægemiddel primært ville bruges til børn, kan det også bruges til ældre patienter, som kan blive gravide. Dette afsnit er rettet mod disse patienter

- Hvis du er gravid, eller hvis du tror at du kan være gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken om råd før du tager dette lægemiddel. Ojemda kan potentielt skade et ufødt barn.
- Hvis du bliver gravid under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte lægen. Data fra dyrestudier viser, at Ojemda kan skade det ufødte barn.

Hvis dit barn kan blive gravid vil lægen udføre en test, før påbegyndelse af behandling med Ojemda.

Prævention

Hvis dit barn kan blive gravid, skal der bruges en sikker præventionsmetode (kontraception) under behandling med Ojemda og i mindst 28 dage efter den sidste dosis af Ojemda.

Præventionsmetoder, der indeholder hormoner (såsom præventionstabletter, injektioner eller plastre) kan have nedsat virkning, under behandling med Ojemda. Der bør anvendes en sikker præventionsmetode, uden hormoner (for eksempel kondom), for at undgå risikoen for at blive gravid, når du tager Ojemda. Spørg lægen eller sygeplejersken om råd.

Hvis dit barn (dreng) er i stand til at gøre en anden gravid, bør dit barn anvende sikker prævention uden hormoner (kontraception) under behandling med Ojemda og i 2 uger, efter sidste dosis af Ojemda.

Amning

Det vides ikke, om Ojemda udskilles i modermælk. Dit barn bør ikke amme under behandling, og i 2 uger efter behandling er stoppet. Tal med lægen om den bedste måde at ernære barnet på i løbet af denne tid.

Fertilitet

Ojemdas virkning på fertiliteten er ikke kendt. Dette lægemiddel kan potentielt påvirke fertiliteten hos mænd og kvinder. Virkningen er muligvis permanent. Muligheder for at forbedre dit barns chancer for at få børn i fremtiden bør drøftes med dit barns læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ojemda kan give bivirkninger, der kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, køre på cykel/scooter, betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, der kræver opmærksomhed. Hvis dit barn har problemer med synet eller føler sig træt eller svag, eller har lavt energiniveau, bør sådanne aktiviteter undgås.

Beskrivelsen af disse effekter kan findes i punkt 4.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken hvis du er i tvivl om noget. Dit barns sygdom, symptomer og behandlingssituation kan også påvirke deres evne til at deltage i sådanne aktiviteter.

Ojemda indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. flaske med pulver til oral suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du give Ojemda

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis

Lægen vil beslutte den korrekte dosis af Ojemda, baseret på dit barns kropsstørrelse, herunder deres vægt og højde.

Lægen kan beslutte, at dit barn skal have en lavere dosis, hvis der opstår bivirkninger.

Behandlingen vil fortsætte så længe, at dit barn har gavn af den og der ikke opstår uacceptable bivirkninger.

Sådan gives Ojemda

Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel for detaljer om, hvordan du forbereder og giver pulveret til oral opløsning.

Giv Ojemda én gang ugentligt, med eller uden mad.

Hvis du har givet for meget Ojemda

Hvis du har givet for meget Ojemda, **kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken** for råd.

Hvis det er muligt, skal du vise Ojemda pakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at give Ojemda

- Hvis den ugentlige dosis af Ojemda og er udskudt det er 3 dage eller mindre, siden du skulle have givet Ojemda, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Giv dit barn den næste dosis som sædvanligt på den planlagte dag.
- Hvis dosis af Ojemda er udskudt og det er mere end 3 dage siden du skulle have givet Ojemda, skal du springe den over og give dit barn den næste dosis som sædvanligt på den planlagte dag.

Hvis dit barn kaster op efter at have taget Ojemda

Hvis dit barn kaster op med det samme efter at have taget Ojemda, skal du give dosen igen. Hvis du ikke er sikker på, om du bør give endnu en dosis, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at give Ojemda

Giv Ojemda så længe lægen anbefaler. Du må ikke stoppe med at give Ojemda, medmindre lægen råder dig til det.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at bruge dette lægemiddel og søg straks læge hvis dit barn har nogle af nedenstående symptomer:

- Kraftig blødning herunder næseblod der ikke stopper.
- Tegn på tumorblødning, såsom pludselig prikken, svaghed, følelsesløshed eller pludselig og alvorlig hovedpine, kvalme eller opkastning, forvirring eller sløret tale.
- Udslæt, aknelignende udslæt, afskalning, rødme af huden eller irritation, knopper eller små papler, blærer. Dette kan være tegn på alvorlige hududslæt.
- Solforbrænding efter soleksposering. Det anbefales at tage forebyggende foranstaltninger mod soleksposering, såsom brug af solcreme (SPF $\geq$ 50), solbriller og/eller beskyttende tøj.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Ændring af hårfarve
- Træthed
- Lave niveauer af røde blodceller, der kan forårsage træthed og bleg hud (blodmangel)

- Øgede niveauer af enzymer (øget kreatinfosfokinase i blodet) et enzym der frigives i blodet, når musklen er ødelagt.
- Opkast
- Lave niveauer af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- Hovedpine
- Tør hud
- Feber (pyreksi)
- Langsom vækst (vækstretardering)
- Akne
- Øgede niveauer af enzymer fundet i dit barns lever (øget aspartataminotransferase)
- Øgede niveauer af enzymer (øget laktatdehydrogenase i blodet) som kan vise, at dit barn har en form for vævsskade.
- Kvalme
- Forstoppelse
- Betændelse i næse og hals (infektion i øvre luftveje)
- Hævelse (ødem)
- Infektion i negleleje (paronyki)
- Nedsat appetit
- Mavesmerter (abdominalsmerter)
- Lave niveauer af kalium i blodet (hypokalæmi)
- Betændelse rundt om munden (stomatitis)
- Kløende hud (pruritus)
- Diarré
- Vægttab (nedsat vægt)
- Øgede niveauer af enzymer fundet i dit barns lever (øget alaninaminotransferase)
- Smerter i ben og arme (smerte i ekstremitet)
- Ændring af hudfarve (misfarvning af hud)
- Hårtab (alopecia)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Nedsat antal lymfocytter, en type hvide blodlegemer
- Øgede niveauer af et nedbrydningsprodukt af røde blodceller (øget bilirubin i blodet)
- Lave niveauer af albumin i blodet (hypoalbuminæmi)
- Lave niveauer af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- Ledsmerter (artragi)
- Virusinfektion
- Nedsat antal hvide blodlegemer.
- Rødme af huden (flushing).

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Øget eosinofiltal, en type af hvide blodlegemer
- Betændelse af øjenlågsranden (blefaritis)
- Tørt øje.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flakseetiketten og æsken efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Suspensionen skal bruges inden for 15 minutter efter rekonstituering.

Brug ikke dette lægemiddel hvis sikkerhedsforseglingen under låget af flasken er brudt eller mangler.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker at pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ojemda indeholder:

- Aktivt stof: tovorafenib. En flaske indeholder 300 mg tovorafenib. Efter rekonstituering giver en flaske oral suspension 12 ml tovorafenib med en koncentration på 25 mg/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: copovidon, mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol (E421), natriumlaurylsulfat, simethicon, maltodextrin, silica, kolloid vandfri, sucralosepulver, kunstig jordbærsmag (indeholder maltodextrin, triacetin, kunstig smag).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. flaske, dvs. det er i det væsentlige ’natriumfrit’.

Udseende og pakningsstørrelser

Ojemda pulver til oral suspension 25 mg/ml er et hvidt til næsten hvidt pulver i en klar glasflaske, pakket sammen med en pres-ind flaske adapter og en 20 ml oral doseringssprøjte.

Hver ml rekonstitueret Ojemda pulver til oral suspension med jordbærsmag indeholder 25 mg tovorafenib. Efter rekonstituering indeholder hver flaske 300 mg af tovorafenib i 12 ml (25 mg/ml).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Frankrig

Fremstiller

Ipsen Pharma Biotech
Parc d’Activites Du Plateau De Signes
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BRUGSANVISNING

Læs indlægssedlen, før du læser denne brugsanvisning.

Denne brugsanvisning indeholder vigtig information om, hvordan man forbereder, måler og giver en dosis af Ojemda til oral suspension 25 mg/ml.

- Læs denne brugsanvisning grundigt før du forbereder, måler og giver en dosis af Ojemda for første gang, og hver gang du får en genopfyldning. Der kan være ny information. Disse oplysninger træder ikke i stedet for at tale med lægen om dit barns medicinske behandling eller tilstand.
- Lægen eller apotekspersonalet bør vise dig, hvordan du korrekt forbereder, måler og giver en dosis af Ojemda. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål.
- Giv Ojemda præcis som lægen fortæller dig.
- Du vil modtage en ordination på Ojemda i en æske, der indeholder en flaske med pulver, en 20 ml oral doseringssprøjte og en flaskeadapter. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du mangler en eller flere af disse genstande.
- Flasken er lavet af glas. Brug ikke flasken, hvis den er ødelagt eller beskadiget. Du skal ikke bruge Ojemda, hvis sikkerhedsforseglingen under låget er brudt eller mangler. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny flaske.
- Brug ikke Ojemda efter udløbsdatoen som står på flasken og æsken efter EXP. Kontakt apotekspersonalet hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Der må kun anvendes vand ved stuetemperatur til forberedelse af Ojemda.
- Hver dosis **skal gives inden for 15 minutter**, efter lægemidlet er forberedt.
- Hver flaske, flaskeadapter og sprøjte til Ojemda er kun til **engangsbrug**.
- Opbevar flaske, flaskeadapter og sprøjte utilgængeligt for børn.

Gør følgende materialer klar:

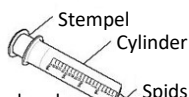
Inkluderet i æsken:



Flaske med låg



Flaskeadapter



20 ml oral doseringssprøjte

Ikke inkluderet i æsken:

- 1 tom ren kop
- vand, stuetemperatur (15 til 30 °C)
- ENFit sprøjte og ENFit adaptor (hvis du tager eller giver Ojemda pulver til oral suspension gennem en ernæringstube)

Brug altid den medfølgende orale doseringssprøjte for at sikre, at du måler den ordinerede dosis korrekt. Den 20 ml orale doseringssprøjte er markeret, for at hjælpe dig med at måle den ordinerede dosis af Ojemda korrekt. Cylinderen på den orale doseringssprøjte har markeringer i milliliter (ml).

Bemærk: Det kan være nødvendigt at forberede 2 flasker af pulveret. Hvis 2 flasker er påkrævet:

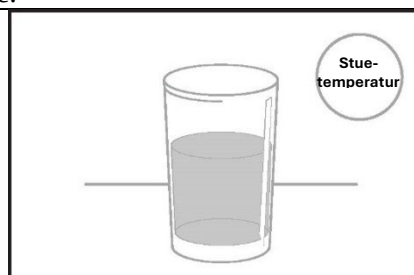
- o tilføj altid præcis 14 ml af stuetemperatur vand til hver flaske **og**
- o forbered og giv dosen af Ojemda fra den første flaske og gentag herefter de samme trin, for at forberede og give dosen af Ojemda fra den anden flaske.
- Ojemda kan gives i munden ved at bruge 20 ml oral doseringssprøjte, eller gennem en ernæringssonde med en **minimums**størrelse på 12 French, ved at bruge en ENFit sprøjte.
 - o Hvis du giver Ojemda **gennem munden**, skal du følge afsnit A, **trin 1 til 19**.
 - o Hvis du giver Ojemda **gennem en ernæringssonde**, skal du følge afsnit B, **trin 20 til 25**.

AFSNIT A: ADMINISTRATION GENNEM ORAL SPRØJTE

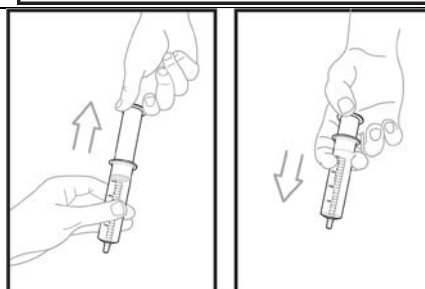
Trin 1. Vask og tør dine hænder, før du forbereder, måler og giver en dosis af Ojemda.

Trin 2. Placér dine materialer på en ren, flad arbejdsflade.

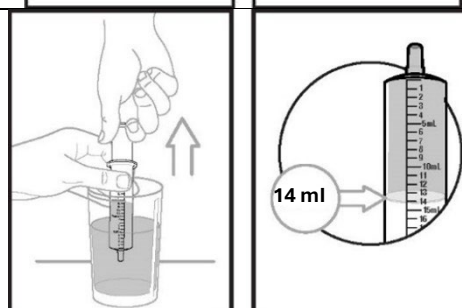
Trin 3. Fyld en kop halvt op med stuetempereret vand (ca. 15 °C til 30 °C). **Brug ikke koldt vand.**



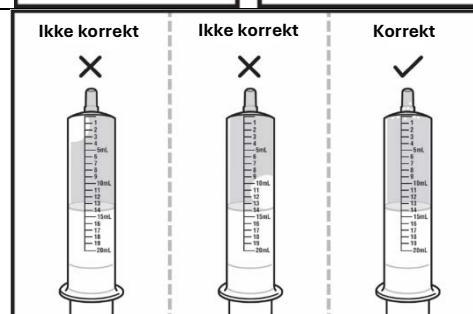
Trin 4. Fjern luft fra den orale doseringssprøjte. Træk stemplet op i den orale doseringssprøjte så langt som muligt og skub derefter stemplet tilbage ned i den orale doseringssprøjte så langt som muligt. Dette vil hjælpe med at fjerne al luften indeni.



Trin 5. Placér spidsen af den orale doseringssprøjte i vandet. Træk stemplet op til 14 ml mærket, for at trække vand op i den orale doseringssprøjte.



Trin 6. Fjern den orale doseringssprøjte fra koppen. Vend spidsen af den orale doseringssprøjte opad og kontrollér for luftbobler. Hvis der er store luftbobler i den orale doseringssprøjte, skal du skubbe vandet tilbage i koppen og herefter trække stemplet op igen for at trække vand op til **14 ml** mærket.



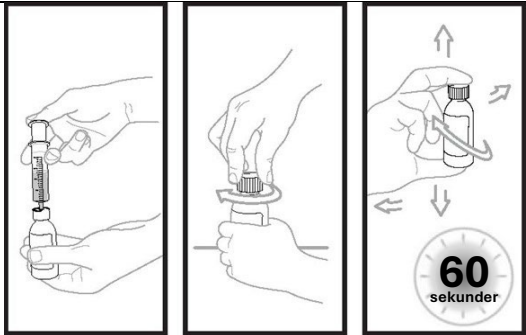
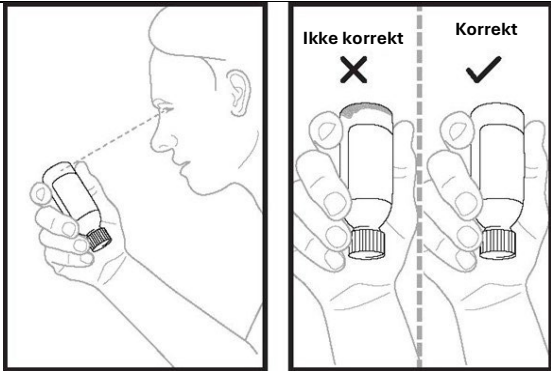
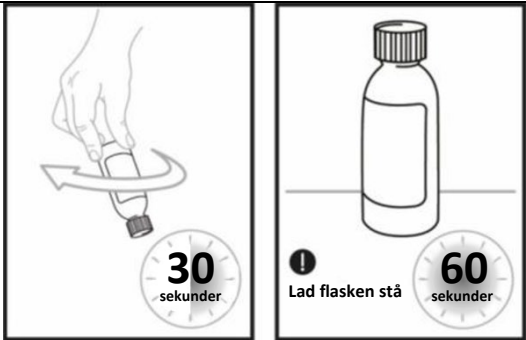
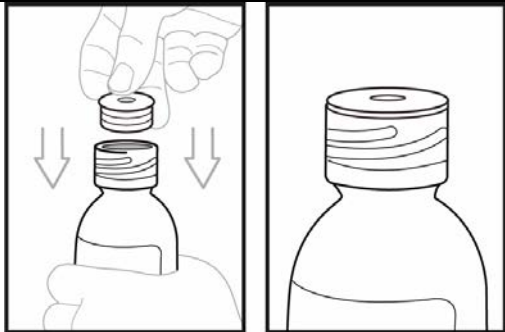
Gentag trin 6 indtil der ikke længere er luftbobler til stede. Små luftbobler er ok. Sæt den orale doseringssprøjte til side.

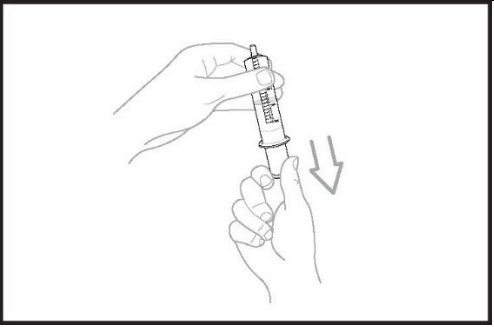
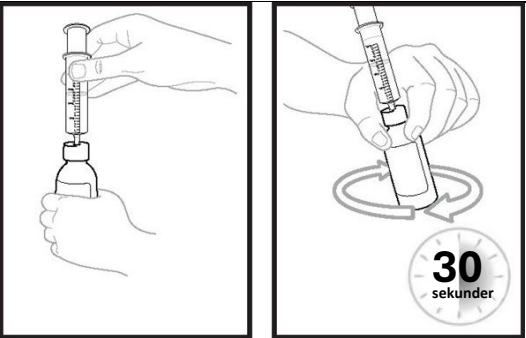
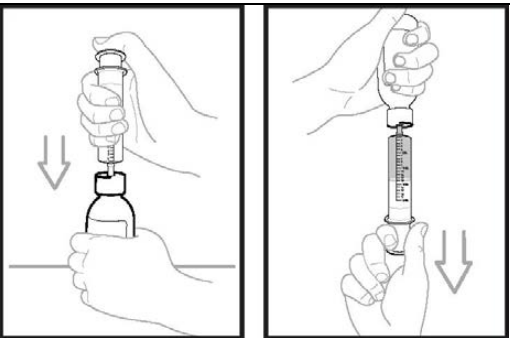
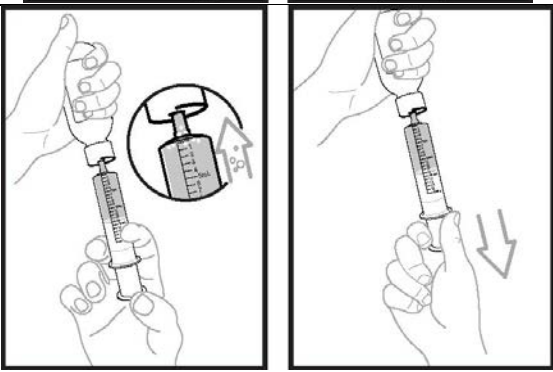
Trin 7. Åbn flasken med pulveret ved at trykke låget ned og dreje det til venstre (mod uret).

- Smid **ikke** låget væk.
- Fjern sikkerhedsforseglingen.

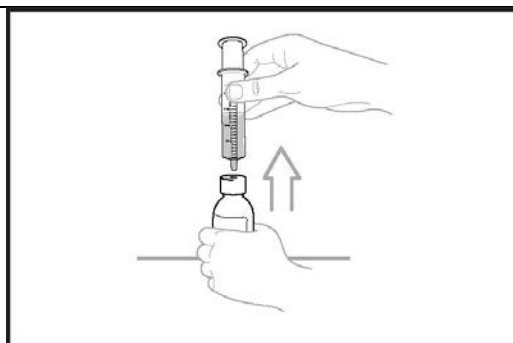
Brug **ikke** flasken med pulveret, hvis sikkerhedsforseglingen under låget er brudt eller mangler. Ring til lægen eller apotekspersonalet, hvis sikkerhedsforseglingen er ødelagt.



Trin 8. Indsæt spidsen af den orale doseringssprøjte ind i åbningen af flasken. Skub stemplet ned og injicér præcis 14 ml af vand ind i flasken. • Fjern spidsen af den tomte orale doseringssprøjte fra flasken, og læg den til side. • Sæt straks låget tilbage på flasken ved at trykke ned, mens du drejer låget til højre (med uret). • Ryst flasken grundigt i 60 sekunder i alle retninger.	
Trin 9: Vend flasken på hovedet for at tjekke om noget af pulveret har sat sig fast til indersiden af flasken. • Hvis du stadig ser pulver i flasken, skal du fortsætte med at ryste flasken i yderligere 15 sekunder, indtil du ikke længere ser pulver inden i flasken. • Ryst ikke flasken i mere end 2 minutter i alt. • Kontrollér flasken for at sikre, at alt pulveret ikke længere er synligt. • Hvis du stadig ser pulver i flasken, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet og bede om en ny flaske.	
Trin 10. Vend flasken på hovedet igen og rotér den i 30 sekunder. • Placér flasken på en flad, ren arbejdsflade. • Fjern låget, og kontrollér, at der ikke sidder pulver fast i flaskehalsen. • Hvis du ser pulver i flaskehalsen, skal du sætte låget på flasken igen, vende flasken på hovedet og rotere den i yderligere 15 sekunder. • Lad flasken stå i 60 sekunder, så det meste af skummet kan lægge sig. Bemærk: Skumdannelse i flasken reducerer mængden af Ojemda til oral suspension.	
Trin 11. Åbn flasken ved at trykke ned på låget og dreje det til venstre (mod uret). Smid ikke låget væk. Sæt flaskeadapteren fast i flasken ved at trykke den tæt ind i toppen af flasken. Den øverste kant af flaskeadapteren skal flugte med flasketoppen. Fjern ikke flaskeadapteren, efter at den er sat i flasken.	

Trin 12. Kontrollér dosis i milliliter (ml) som foreskrevet af din læge. Tag den orale doseringssprøjte op igen. Hvert mærke på den orale doseringssprøjte er lig med 1 ml. Træk luft ind i den orale doseringssprøjte ved at trække stemplet ud til den ordinerede dosis. Hvis den ordinerede dosis f.eks. er 12 ml, skal du trække den orale doseringssprøjte ud ved at trække stemplet ud til 12 ml-mærket.	
Trin 13. Stik spidsen af den orale doseringssprøjte ind i flaskeadapteren. • Spidsen af den orale doseringssprøjte skal passe tæt ind i hullet på flaskeadapteren. • Lad den orale doseringssprøjte sidde fast på flasken. Med den orale doseringssprøjte på plads og ved at holde flasken, hvor spidsen af den orale doseringssprøjte indsættes i flaskeadapteren, roteres den orale suspension i 30 sekunder.	
Trin 14. Injicér luften fra den orale doseringssprøjte i flasken. Hold den orale doseringssprøjte på plads, og vend flasken på hovedet. For at afmåle den ordinerede dosis skal du holde spidsen af den orale doseringssprøjte opad og trække stemplet ned, indtil toppen af stemplet flugter med den ordinerede dosis i milliliter.	
Trin 15. Mens sprøjten stadig er i flasken, fjernes eventuelle luftbobler i den orale doseringssprøjte ved forsigtigt at skubbe Ojemda tilbage i flasken og derefter trække ned i stemplet igen for at trække den ordinerede dosis op. Gentag trin 15 indtil du ser, at der kun er få eller ingen luftbobler tilbage, eller hvis du trækker den forkerte dosis op i den orale doseringssprøjte. Bemærk: Brug kun op til 12 ml af Ojemda fra hver forberedt flaske. • Hvis den ordinerede dosis er mere end 12 ml (300 mg), skal dosis deles så ligeligt som muligt mellem hver forberedt flaske. • For eksempel; hvis dosis er 13 ml, skal du trække 6 ml fra den første forberedte flaske og 7 ml fra den anden forberedte flaske.	

Trin 16: Lad spidsen af den orale doseringssprøjte blive i flaskeadapteren, og vend forsigtigt flasken opad. Sæt flasken på din flade arbejdsflade igen. Fjern langsomt spidsen af den orale doseringssprøjte fra flaskeadapteren ved forsigtigt at trække lige op. Hold **ikke** den orale doseringssprøjte i stemplet, da stemplet kan komme ud.



Trin 17: Tjek igen, for at sikre, at toppen på stemplet af den orale doseringssprøjte er ved mærket for den ordinerede ml dosis. Hvis du ikke har den korrekte, ordinerede ml dosis, skal du gentage **trin 15 til 17**.

Hvis du giver en dosis af Ojemda **gennem munden, skal du fortsætte til trin 18**.

Hvis du giver en dosis af Ojemda gennem en ernæringssonde, skal du fortsætte til **afsnit B**.

Ojemda **skal gives inden for 15 minutter**, efter forberedelsen.

Trin 18. Dit barn skal sidde oprejst, for at tage eller give en dosis af Ojemda. Placer spidsen af den orale doseringssprøjte mod indersiden af kinden inde i munden.

- Skub langsomt lægemidlet ind i munden ved at trykke ned på stemplet.
- Tryk **ikke** kraftigt på stemplet. Dette kan forårsage kvælning.
- Tillad barnet at synke, mens du giver Ojemda. Dit barn må drikke flydende væsker direkte efter indtagelse af Ojemda.
- Vær sikker på at give hele dosen af Ojemda.
- Hvis 2 flasker af Ojemda er nødvendig for at forberede den ordinerede dosis, skal du gentage **afsnit A, trin 1 til 18** for den anden flaske.
- Kassér den forberedte dosis af Ojemda til oral suspension, hvis det ikke gives inden for 15 minutter.



Trin 19: Se **afsnit C** for instruktioner om "**Sådan bortskaffes brugte, udløbne eller ubrugte flasker Ojemda og orale doseringssprøjter**"

AFSNIT B: ADMINISTRATION Gennem ERNÆRINGSSONDE

Før du giver en dosis Ojemda **til oral suspension** gennem en ernæringssonde, skal du læse følgende oplysninger og tale med barnets læge, før du fortsætter med **TRIN 20**:

- Ojemda kan gives gennem en ernæringssonde, som anvist af lægen.
- Brug kun en påfyldningssonde **med en minimumsstørrelse på 12 French**
- Brug altid den orale doseringssprøjte på 20 ml (medfølger i æsken) til at forberede hver dosis Ojemda i flasken.
- Brug altid en 20 ml ENFit-sprøjte og en ENFit-adapter (ingen af dem medfølger i æsken) til at afmåle og give hver dosis Ojemda gennem ernæringssonden.

Trin 20. Skyl ernæringssonden i henhold til producentens anvisninger, før du giver en dosis Ojemda.

Trin 21:

Følg **trin 1 til 11 i afsnit A** for at klargøre Ojemda ved hjælp af den orale 20 ml doseringssprøjte. Følg derefter **trin 12 til 17 i afsnit A** for at trække dit barns dosis Ojemda op ved hjælp af ENFit-sprøjten og ENFit-adapteren.

Trin 22: Tilslut 20 ml ENFit-sprøjten med Ojemda til ernæringssonden.

Trin 23: Påfør et konstant tryk på stemplet for at give hele dosis af Ojemda, gennem ernæringssonden.

Trin 24: Skyl ernæringssonden efter at have givet hver dosis Ojemda i henhold til producentens anvisninger. Hvis der er brug for 2 flasker, **gentag trin 21** og giv resten af dosen med det samme.

Trin 25: Se **afsnit C** for instruktioner om "**Sådan bortskaffes brugte, udløbne eller ubrugte flasker Ojemda og orale doseringssprøjter**"

Afsnit C: Sådan bortskaffes brugte, udløbne eller ubrugte flasker Ojemda og orale doseringssprøjter

Smid ikke ubrugt lægemiddel ud i spildevand eller husholdningsaffald. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemidler, som du ikke længere bruger. Disse foranstaltninger vil hjælpe med at beskytte miljøet.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.