

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ojemda 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tovorafenib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color naranja y forma ovalada (16 mm de longitud y 9 mm de anchura), con “100” grabado en una cara y “D101” en la cara opuesta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ojemda está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes a partir de 6 meses de edad con glioma de bajo grado (LGG) pediátrico que presentan una fusión o reordenamiento de BRAF, o una mutación BRAF V600, y que han progresado después de una o más terapias sistémicas previas (para la selección de pacientes basada en biomarcadores, ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con tovorafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Selección de paciente

Antes de iniciar el tratamiento con tovorafenib, los pacientes deben tener confirmación de presencia de fusión o reordenamiento de BRAF, o mutación BRAF V600, mediante un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE indicado para el correspondiente fin. Si el DIV con marcado CE no está disponible, la confirmación de la fusión BRAF o reordenamiento, o de la mutación BRAF V600, debe evaluarse mediante un test alternativo validado.

Posología

La dosis recomendada de tovorafenib en función del área de la superficie corporal (ASC) es de 380 mg/m² una vez a la semana.

La dosis máxima recomendada es de 600 mg una vez a la semana (ver Tabla 1).

Ojemda puede administrarse como comprimido de liberación inmediata (ver Tabla 1) o como suspensión oral (consulte la Ficha Técnica de tovorafenib 25 mg/ml, polvo para suspensión oral).

No se ha establecido una dosis recomendada para pacientes con un área de la superficie corporal (ASC) inferior a 0,3 m².

Tabla 1: Dosis recomendada en función del área de superficie corporal

Área de superficie corporal	Dosis recomendada (una vez a la semana)
0,30-0,89 m ²	Ver Ficha Técnica de tovorafenib polvo para suspensión oral
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥1,40 m ²	600 mg

Duración del tratamiento

El tratamiento con tovorafenib debe continuar una vez a la semana hasta la progresión de la enfermedad, la pérdida del beneficio clínico o el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si olvida una dosis durante 3 días o menos, la dosis olvidada debe tomarse tan pronto como sea posible y la siguiente dosis debe administrarse en el día programado.

Si olvida una dosis durante más de 3 días, la dosis olvidada debe saltarse y la siguiente dosis debe administrarse en el día programado.

Debe transcurrir un mínimo de 4 días entre dosis.

Vómitos

Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis, la dosis debe repetirse.

Modificación de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de dosis, la interrupción del tratamiento o la suspensión del tratamiento.

Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de los comprimidos de tovorafenib se describen en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas

Área de superficie corporal	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis
0,30-1,12 m ²	Administrar la suspensión oral una vez a la semana (consulte la Ficha Técnica de tovorafenib polvo para suspensión oral)	Administrar la suspensión oral una vez a la semana (consulte la Ficha Técnica de tovorafenib polvo para suspensión oral)
1,13-1,39 m ²	400 mg una vez a la semana	Administrar la suspensión oral una vez a la semana (consulte la Ficha Técnica de tovorafenib polvo para suspensión oral)
≥1,40 m ²	500 mg una vez a la semana	400 mg una vez a la semana

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de tovorafenib se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas

Gravedad de la RAM^a	Modificación de dosis^b
<i>Hemorragia y hemorragia intratumoral</i>	
- Grado 2 intolerable - Grado 3	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
Primera aparición de cualquier Grado 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
Grado 4 recurrente	Suspensión permanente
<i>Toxicidad cutánea, incluyendo fotosensibilidad</i>	
- Grado 2 intolerable - Grado 3 o 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
<i>Acontecimientos relacionados con el hígado</i>	
- AST o ALT de Grado 3 - Bilirrubina de Grado 3	Suspender la administración. Si mejora a Grado ≤ 2 o valores basales, reanudar según: - Si la anomalía de laboratorio se resuelve en un plazo de 8 días, reanudar con la misma dosis. - Si la anomalía de laboratorio no se resuelve en un plazo de 8 días, reanudar con una dosis menor.
Primera aparición de cualquier Grado 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
Grado 4 recurrente	Suspensión permanente.
<i>Otras reacciones adversas</i>	
- Grado 2 intolerable - Grado 3	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente
Grado 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión

^a Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 5.0.

^b Ver Tabla 2 para las reducciones de dosis recomendadas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con pruebas de función hepática levemente alteradas (definidas como bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN, o bilirrubina $> 1 \times$ a $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST). Tovorafenib no se ha estudiado en pacientes con pruebas de función hepática moderadamente alteradas (definidas como bilirrubina

$> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) ni gravemente alteradas (definidas como bilirrubina $> 3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con pruebas de función hepáticas moderada o gravemente alteradas tratados con tovorafenib.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG estimada ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculada mediante la ecuación de Schwartz o ecuación MDRD). Tovorafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La experiencia clínica con tovorafenib en población pediátrica es limitada, particularmente en el rango de edad comprendido entre 6 meses y 2 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de tovorafenib en niños menores de 6 meses de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ojemda se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua sin masticarse, partirse ni triturarse.

Ojemda puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2) y debe administrarse en un horario fijo una vez a la semana.

Ojemda debe administrarse a los pacientes pediátricos bajo la supervisión de un adulto.

Los comprimidos recubiertos con película y el polvo para suspensión oral pueden utilizarse indistintamente (ver la Ficha Técnica de tovorafenib polvo para suspensión oral). Para aquellos pacientes que no puedan tragar o con un ASC inferior a 0,9 m², se debe administrar la suspensión oral (ver la Ficha Técnica de tovorafenib polvo para suspensión oral).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia intratumoral

Se han notificado casos de hemorragia intratumoral (incluidos los términos hemorragia tumoral y hemorragia tumoral intracraneal) con mucha frecuencia en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de hemorragia intratumoral durante el tratamiento con tovorafenib. El uso concomitante de anticoagulantes y de medicamentos antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de hemorragia tumoral. Se debe realizar un control rutinario de los signos y síntomas de hemorragia y evaluar al paciente según corresponda clínicamente. La aparición de eventos hemorrágicos se debe manejar con la interrupción de la dosis o con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Otros eventos hemorrágicos

Se han notificado eventos hemorrágicos con mucha frecuencia en pacientes que toman tovorafenib. Si se produce hemorragia, los pacientes deben recibir tratamiento según la práctica clínica habitual (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de hemorragia durante el tratamiento con tovorafenib. El uso concomitante de anticoagulantes y de medicamentos antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de hemorragia. Deben controlarse de forma rutinaria los signos y síntomas de hemorragia y evaluarse al paciente según corresponda clínicamente.

La aparición de eventos hemorrágicos se debe manejar con la interrupción de la dosis, reducción de la dosis o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Efecto sobre el crecimiento

Se han notificado disminuciones de la velocidad de crecimiento con mucha frecuencia en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de alteraciones en el crecimiento durante el tratamiento con tovorafenib. Debe controlarse el crecimiento y el desarrollo antes de iniciar el tratamiento, de forma rutinaria durante este y también tras la suspensión de tovorafenib.

Eventos relacionados con la función hepática

Se han notificado con mucha frecuencia eventos relacionados con la función hepática, en concreto aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina, en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8).

Las pruebas de función hepática, que incluyen los niveles de AST, ALT y bilirrubina, deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, 1 mes después de su inicio y de forma rutinaria durante el tratamiento con tovorafenib. El tratamiento debe suspenderse y reanudarse con la misma dosis o con una dosis reducida cuando haya mejoría clínica, o suspenderse de forma permanente según la gravedad (ver sección 4.2).

Toxicidad cutánea, incluida la fotosensibilidad

Se han notificado erupciones cutáneas, incluidas reacciones de fotosensibilidad, con mucha frecuencia en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8). Se debe vigilar la aparición de nuevas reacciones cutáneas o el empeoramiento de las existentes. Se puede considerar la consulta dermatológica y el inicio de cuidados de soporte según esté clínicamente indicado. Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de erupción cutánea y fotosensibilidad durante el tratamiento con tovorafenib. Se recomienda usar medidas de protección frente a la radiación ultravioleta, como protector solar (FPS ≥ 50), gafas de sol y/o ropa protectora durante el tratamiento con tovorafenib. El tratamiento debe interrumpirse, reanudarse con dosis reducida o suspenderse de forma permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver sección 4.2 y sección 4.8).

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres y hombres

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe proporcionar información adecuada sobre métodos anticonceptivos eficaces. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz no hormonal, por ejemplo, un método de barrera, durante el tratamiento y durante los 28 días posteriores a la última dosis de tovorafenib (ver sección 4.5 y sección 4.6). Los pacientes varones cuyas parejas sean mujeres con posibilidad de procrear deben utilizar preservativos y un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con tovorafenib y hasta 2 semanas después de la última dosis (ver sección 4.6).

Tumores asociados a la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)

De acuerdo con los datos no clínicos obtenidos en modelos de NF1 sin alteraciones en BRAF, tovorafenib podría estimular el crecimiento tumoral en pacientes con tumores asociados a NF1 (ver sección 5.3). Se debe confirmar la presencia de una alteración en el gen BRAF antes de iniciar el tratamiento con tovorafenib.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película de 100 mg, es decir, esencialmente “exento de sodio”

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre tovorafenib

Tovorafenib es un sustrato de la enzima metabólica CYP2C8.

Inhibidores potentes o moderados de CYP2C8

Se prevé que los inhibidores potentes o moderados de CYP2C8 aumenten la exposición a tovorafenib, basándose en el conocimiento del mecanismo de su eliminación, lo cual podría incrementar el riesgo de reacciones adversas con tovorafenib (ver sección 5.2). Debe evitarse la administración conjunta de tovorafenib con un inhibidor potente o moderado de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo).

Inductores potentes o moderados de CYP2C8

Se prevé que los inductores potentes o moderados de CYP2C8 reduzcan la exposición a tovorafenib, basándose en el conocimiento del mecanismo de su eliminación, lo cual podría disminuir la eficacia de tovorafenib (ver sección 5.2). Debe evitarse la administración conjunta de tovorafenib con un inductor potente o moderado de CYP2C8 (p. ej., carbamazepina).

Efectos de tovorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Tovorafenib es un inductor de CYP3A. Se espera que la coadministración de tovorafenib disminuya la exposición de ciertos sustratos del CYP3A, lo que podría reducir la efectividad de estos sustratos (ver sección 5.2). Se debe evitar la coadministración de tovorafenib con ciertos sustratos del CYP3A (p. ej., tacrolimus) donde cambios mínimos en la concentración podrían llevar a fallos terapéuticos graves. Si no se puede evitar la coadministración, se debe monitorizar a los pacientes por pérdida de efectividad a menos que se recomiende lo contrario en la Ficha Técnica para los sustratos de CYP3A.

La coadministración de tovorafenib con anticonceptivos hormonales (sustratos de CYP3A) puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.2). Se debe evitar la coadministración de anticonceptivos hormonales con tovorafenib. Si no se puede evitar la coadministración, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional eficaz durante la coadministración y durante 28 días después de la discontinuación de tovorafenib.

Sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

Los datos in vitro indicaron que tovorafenib puede tener el potencial de inducir CYP1A2 y CYP2B6 e inhibir CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Cuando se administra tovorafenib junto con medicamentos metabolizados por estas enzimas, se recomienda realizar un seguimiento adecuado.

Sustratos de transportadores

Los datos in vitro indicaron que tovorafenib puede tener el potencial de inhibir la BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y la MATE1. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Cuando se administra tovorafenib junto con medicamentos que son sustratos de estos transportadores, se recomienda realizar un seguimiento adecuado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con tovorafenib.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 28 días después de la discontinuación de tovorafenib. Tovorafenib puede disminuir la eficacia

de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, como un método de barrera (ver sección 4.5).

Los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad reproductiva deben usar preservativos y métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con tovorafenib y durante 2 semanas después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tovorafenib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe administrarse tovorafenib a mujeres embarazadas a no ser que el potencial beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto. Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras toma tovorafenib, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tovorafenib se excreta en la leche materna. No se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes, por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tovorafenib y durante 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de tovorafenib en la fertilidad en humanos. En base a los hallazgos en animales, tovorafenib puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo y puede no ser reversible (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tovorafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de tovorafenib al evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de que tovorafenib provoque fatiga, lo que puede afectar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de tovorafenib se basa en los datos agrupados de 137 pacientes de 6 meses de edad o más con LGG pediátrico recurrente o refractario que presentaban una alteración de BRAF en un estudio clínico (FIREFLY- 1, Grupos 1 y 2). La mediana de duración del tratamiento fue de 22,5 meses (rango de 0,7 a 32,1 meses). Las características de la población de seguridad comprendían pacientes con una edad mediana de 9 años (rango de 1 a 24 años); 3 (2%) pacientes tenían de 6 meses a < 2 años de edad, 93 (68%) pacientes tenían de 2 años a < 12 años de edad, y 41 (30%) pacientes tenían > 12 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes, según el término preferente individual de MedDRA, fueron cambios en el color del cabello (77,4%), aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (62,0%), fatiga (60,6%), anemia (60,6%), vómitos (56,2%), hipofosfatemia (52,6%), cefalea (52,6%), exantema maculopapular (50,4%), pirexia (46,7%), retraso del crecimiento (43,1%), piel seca (40,9%), aumento de la aspartato aminotransferasa (38,0%), aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre (38,0%), náuseas (37,2%), estreñimiento (36,5%), infección del tracto respiratorio superior (35,8%), dermatitis acneiforme (34,3%), epistaxis (32,1%), disminución del apetito (29,9%) y paroniquia (29,9%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron retraso del crecimiento (6,6%), vómitos (6,6%) y hemorragia tumoral (5,1%).

La reacción adversa notificada más frecuentemente que llevó a la reducción de la dosis de tovorafenib en > 5% de los pacientes fue la erupción maculopapular (5,1%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis de tovorafenib en > 5% de los pacientes fueron pirexia (13,9%), erupción maculopapular (10,2%), vómitos (10,2%), fatiga (5,8%), náuseas (5,1%), cefalea (5,1%) y aumento de alanina aminotransferasa (5,1%).

Las reacciones adversas que resultaron en la suspensión permanente de tovorafenib en más de un paciente fueron retraso del crecimiento (2,9%) y hemorragia tumoral (2,9%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con monoterapia de tovorafenib en el FIREFLY-1 (n=137) se recogen en la Tabla 4. Las reacciones adversas se indican a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, ordenadas por frecuencias y de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos con LGG en el estudio FIREFLY-1 (n=137)

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, paroniquia, infección viral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	Anemia ^a
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipocalcemia, hipoalbuminemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuentes	Blefaritis, ojo seco
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^b , hemorragia intratumoral ^c , sofoco
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal ^d , estomatitis ^e , diarrea ^f
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea ^g , cambios en el color del cabello, piel seca ^h , dermatitis acneiforme ⁱ , prurito, decoloración de la piel ^j , alopecia, reacción de fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Retraso del crecimiento ^k , dolor en extremidades, mialgia, artralgia
Trastornos generales	
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, edema ^l
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Disminución del fósforo en sangre ^m , aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, pérdida de peso, aumento de la alanina aminotransferasa, disminución del recuento de linfocitos, aumento de la bilirrubina en sangre, disminución del recuento de glóbulos blancos
Frecuentes	Eosinofilia

- ^a Incluye el término disminución de la hemoglobina
- ^b Incluye los términos epistaxis, contusión, sangrado gingival, hematoma, petequias, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hematoquecia, hemorragia gastrointestinal inferior, púrpura, hemorragia subdural, hemorragia vaginal
- ^c Incluye los términos hemorragia tumoral y hemorragia tumoral intracraneal
- ^d Incluye el término dolor abdominal superior
- ^e Incluye los términos úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis, queilitis angular, ulceración del labio
- ^f Incluye el término enterocolitis
- ^g Incluye los términos erupción maculopapular, eccema, erupción eritematosa, erupción papular, erupción pustular, dermatitis, erupción medicamentosa, exfoliación de la piel, dermatitis bullosa, erupción folicular, erupción macular, erupción pruriginosa, eritema multiforme, erupción vesicular
- ^h Incluye los términos labios agrietados, sequedad de labios, xerodermia
- ⁱ Incluye el término acné
- ^j Incluye los términos despigmentación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipopigmentación cutánea, nevus melanocítico
- ^k Incluye el término fallo de crecimiento
- ^l Incluye los términos edema facial, hinchazón de la cara, edema periorbitario, hinchazón ocular, edema periférico, hinchazón periférica, edema labial, edema vulvar
- ^m Incluye el término hipofosfatemia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia intratumoral (HIT)

En el estudio FIREFLY-1, se observó hemorragia intratumoral (Incluyendo los términos hemorragia tumoral y hemorragia tumoral intracraneal) en el 13,9% de los pacientes. El 3,6% de los pacientes presentaron eventos de grado ≥ 3 y el 0,7% un evento de grado 5. El tratamiento con tovorafenib se suspendió de forma permanente debido a eventos de HIT en el 2,9% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de estos eventos tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 239,2 días (mediana: 206 días; rango: 23 días - 671 días) y la duración media de la primera aparición de HIT fue de 30,8 días (mediana: 19,5 días; rango: 1 día a 88 días).

Otras manifestaciones hemorrágicas

En el estudio FIREFLY-1, se observaron otras manifestaciones hemorrágicas en el 40,1% de los pacientes pediátricos, con eventos de grado ≥ 3 en el 2,2%. El evento hemorrágico más frecuente (epistaxis) se notificó en el 32,1% de los pacientes y la mayoría fueron de grado 1. 1 paciente presentó un evento de epistaxis de grado 3. El tiempo medio hasta la aparición de la hemorragia tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 124,5 días (mediana: 77 días; rango: 4 días - 617 días), y la duración media de la primera aparición de hemorragia fue de 78,1 días (mediana: 9 días; rango: 1 día - 428 días).

Retraso del crecimiento

Los pacientes tratados con tovorafenib durante un máximo de 24 meses mostraron reducciones desde el valor basal en las puntuaciones Z de la altura en comparación con datos normativos por edad y sexo; aunque se espera que los niños con LGG pediátrico puedan presentar tasas de crecimiento alteradas respecto de la población infantil sin cáncer. En el FIREFLY-1, se notificó retraso del crecimiento en el 44,5% de los pacientes de 18 años o menores. El retraso en el crecimiento ocasionó la interrupción de la dosis en el 5,1% de los pacientes y la reducción de la dosis en el 2,2%. Entre los pacientes que experimentaron retraso en el crecimiento y que disponían de radiografías de mano para evaluar la edad ósea, no se observó cierre prematuro de las placas de crecimiento epifisario ni adelanto de la edad ósea. El retraso en el crecimiento motivó la suspensión permanente del tratamiento en el 2,9% de los pacientes. Los pacientes que se siguieron tras la interrupción del tratamiento con tovorafenib recuperaron la velocidad de crecimiento y mostraron un aumento en las puntuaciones Z.

Eventos relacionados con la función hepática

En el FIREFLY-1, se detectó un aumento de la ALT en el 24,8% de los pacientes tratados con tovorafenib. La AST se elevó en el 38% de los pacientes que tomaban tovorafenib. Se observaron elevaciones de grado ≥ 3 de la ALT y de la AST en el 5,8% y el 2,9% de los pacientes, respectivamente.

Asimismo, se registró un aumento de la bilirrubina en el 14,6% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición del aumento de ALT fue de 215,3 días (rango 1 a 672 días), el de la AST de 123,4 días (rango 12 a 813 días) y el de la bilirrubina de 79,6 días (rango 13 a 645 días). El aumento de ALT motivó la interrupción de la dosis en el 5,1% de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1,5%; el aumento de AST causó la interrupción de la dosis en el 2,9% de los pacientes y la reducción de la dosis en el 0,7%. El incremento de bilirrubina provocó la interrupción de la dosis en el 0,7% de los pacientes, sin que fuera necesario reducir la dosis en ninguno de ellos.

Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

En el FIREFLY-1, el 62% de los pacientes presentó un aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre. El 12,4% de los pacientes notificó eventos de grado ≥ 3 . Todos los eventos fueron no graves. De aquellos que presentaron un aumento de CPK, la mayoría (61,2%) lo hizo en las primeras 4 semanas de iniciar el tratamiento con tovorafenib. Algunos pacientes experimentaron varios episodios. El aumento de la CPK llevó a la interrupción de la dosis en el 3,6% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de este aumento tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 98,5 días (mediana: 29 días; rango: 4 días - 701 días). La duración media de la primera aparición de este evento fue de 238,4 días (mediana: 122 días; rango: 8 días - 926 días).

Anemia

En el FIREFLY-1, se notificó anemia en el 61,3% de los pacientes. El 13,1% de los pacientes presentaron anemia de grado ≥ 3 . La mayoría de estos (54,8%) notificaron este evento en los primeros 60 días de tratamiento con tovorafenib. Un paciente experimentó un evento grave. Ningún paciente interrumpió definitivamente el tratamiento a causa de anemia, aunque el 2,2% precisó interrupción o modificación de la dosis por este motivo. El tiempo medio hasta la aparición de la anemia tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 107,4 días (mediana: 57 días; rango: 8 días - 737 días). La duración media de la primera aparición de la anemia fue de 207,1 días (mediana: 89,5 días; rango: 1 día - 826 días).

Toxicidad cutánea, incluida la fotosensibilidad

En el FIREFLY-1, el 83,2% de los pacientes presentaron erupción cutánea, siendo la mayoría de los eventos de carácter leve; el 12,4% de los pacientes mostró eventos de grado ≥ 3 . La erupción derivó en la interrupción de la dosis en el 16,1% de los pacientes y en la reducción de la dosis en el 8,8%. Además, 1 paciente (0,7%) suspendió el tratamiento debido a erupción prurítica. El tiempo medio hasta la aparición de la erupción tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 87,6 días (mediana: 14,5 días; rango 1 día - 617 días), mientras que la duración media de la primera manifestación de la erupción fue de 103 días (mediana: 43 días; rango: 1 día - 777 días). La fotosensibilidad se registró en el 14,6% de los pacientes, con un solo caso de grado 3 (0,7%), y derivó en la interrupción de la dosis en un paciente (0,7%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay información sobre sobredosis con tovorafenib. Si ocurre una sobredosis, se debe suspender tovorafenib y tratar al paciente con medidas de apoyo y monitoreo adecuado según sea necesario. Dado

que tovorafenib se une altamente a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis sea ineficaz en el tratamiento de la sobredosis con tovorafenib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de la serina-treonina B-Raf (RAF), código ATC: L01EC04

Mecanismo de acción

Tovorafenib es una molécula pequeña selectiva, con penetración en el sistema nervioso central (SNC), un inhibidor de quinasas RAF de tipo II que actúa en quinasas BRAF V600E mutante, BRAF tipo silvestre y CRAF de tipo silvestre, incluidos los monómeros y dímeros RAF y la fusión BRAF, suprimiendo la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (ver sección 5.3).

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada de tovorafenib de 380 mg/m² administrada por vía oral una vez a la semana (sin superar los 600 mg), no se observó un aumento medio del intervalo QT > 20 milisegundos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de tovorafenib se evaluó en pacientes de 6 meses de edad o más en un estudio clínico multicéntrico, abierto y de un solo grupo (FIREFLY-1 [Grupo 1]). Se incluyó a pacientes (n=76) de entre 6 meses y 25 años con glioma de bajo grado (LGG) pediátrico recidivante o refractario que presentaban una alteración activadora de BRAF, según los resultados de un laboratorio local. Los pacientes debían contar con al menos una lesión medible conforme a los criterios RANO 2010. Todos habían recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previo y mostraban pruebas documentadas de progresión por técnicas de imagen. Se excluyó a los pacientes con tumores que presentaran alteraciones moleculares activadoras adicionales (p. ej., mutaciones de IDH1/2, mutaciones de FGFR) o pacientes con diagnóstico conocido o sospechado de neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

Los pacientes recibieron tovorafenib aproximadamente a 420 mg/m² por vía oral, una vez por semana (intervalo: 290 a 476 mg/m², es decir 0,76-1,25 veces la dosis recomendada) en función del área de superficie corporal, con una dosis máxima de 600 mg, hasta progresión de la enfermedad, pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 12 semanas.

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité independiente conforme a los criterios RANO-HGG (Evaluación de la Respuesta en Neuro-Oncología para Glioma de Alto Grado), el criterio de valoración primario, y RAPNO-LGG (Evaluación de la Respuesta en Neuro-Oncología Pediátrica). Los criterios de valoración adicionales de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, la TRG y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por un comité independiente conforme a los criterios RANO-LGG (2011).

La mediana de edad fue de 8,5 años (rango: 2 a 21 años); 14 pacientes tenían menos de 6 años, 42 entre 6 y 12 años, 15 entre 12 y 16 años y 6 pacientes tenían más de 16 y menos de 25 años; el 53% eran varones; el 61% eran de raza blanca, y el 93% presentaba un estado funcional de Karnofsky/Lansky de 80 a 100. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 regímenes sistémicos previos (rango: 1 a 9), incluyendo 22%, 26%, 21% y 30% que habían recibido 1, 2, 3 y más de 3 regímenes sistémicos, respectivamente. Los tratamientos sistémicos previos más frecuentes fueron regímenes de quimioterapia (carboplatino y vincristina). Un total de 46 pacientes (60%) habían recibido tratamiento previo con un

inhibidor de la vía MAP quinasa. Las localizaciones tumorales más frecuentes fueron la vía óptica (51%), estructuras profundas de la línea media (12%), tronco encefálico (8%), cerebelo (7%) y hemisferios cerebrales (5%). En 63 pacientes (83%) se detectó fusión o reordenamiento de BRAF, y en 13 pacientes (17%) se identificó una mutación V600.

La mediana de duración del tratamiento fue de 23,7 meses (rango: 0,7 a 32,1 meses).

Según el protocolo, tras completar 26 ciclos de terapia/24 meses de tratamiento, los pacientes podían optar por un periodo de descanso del medicamento, según el criterio del investigador: el 43% (33/76) de los pacientes se acogieron a este descanso, el 14% (11/76) permanecieron en tratamiento. De los pacientes que entraron en periodo de descanso, 3 (9,1%) volvieron a recibir tratamiento con tovorafenib tras evidenciar progresión clínica o radiográfica de la enfermedad.

Basado en los criterios RANO HGG según una revisión independiente, de los 69 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 71,0% (58,8, 81,3; IC 95%), con un 23,2 % de pacientes en respuesta completa, un 47,8 % en respuesta parcial y un 21,7 % en enfermedad estable. La mediana de la duración de la respuesta fue de 19,7 meses (IC 95%: 13,7, NE [no estimable]).

Los resultados de la eficacia basados en RAPNO-LGG se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia basados en la revisión independiente en FIREFLY-1 (Grupo 1)

Parámetro de eficacia	RAPNO-LGG N=76*
Tasa de respuesta global	
TRG (RC+RP+RM) IC 95% ^a	52,6% (40,8, 64,2)
Mejor respuesta global	
Respuesta completa (RC), n (%)	0 (0)
Respuesta parcial (RP), n (%)	29 (38,2%)
Respuesta menor (RM), n (%)	11 (14,5%)
Enfermedad estable (EE), n (%)	22 (28,9%)
Enfermedad progresiva (EP), n (%)	13 (17,1%)
Duración de la respuesta (DdR)	
N=40	
Mediana (IC 95%) ^b , meses	18,0 (12,0, 22,8)
Tasa de DdR a $\geq$ 12 meses (IC 95%) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
Tasa de DdR a $\geq$ 24 meses (IC 95%) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Abreviaturas: RAPNO-LGG = Evaluación de la respuesta en Neuro-Oncología Pediátrica para Glioma de Bajo Grado; IC = intervalo de confianza.

*Al menos una lesión medible según los criterios de imagen correspondientes al inicio, de acuerdo con los criterios RAPNO-LGG

^aBasado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson.

^bBasado en la estimación de Kaplan-Meier.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados del estudio FIREFLY-2 hasta julio de 2030 con Ojemda en uno o más subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del glioma pediátrico de bajo grado (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de tovorafenib se presentan como media (CV%) a menos que se indique lo contrario.

Según el modelo farmacocinético poblacional, la concentración máxima en estado estacionario (C_{max}) de tovorafenib es de 6,9 µg/ml (23%) y el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) es de 508 µg.h/ml (31%). El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de tovorafenib es de 12 días (33%). La exposición a tovorafenib aumenta de manera proporcional a la dosis. No se produce una acumulación clínicamente significativa de tovorafenib.

Absorción

Según un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la mediana (mínimo, máximo) del tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) de tovorafenib es de 3 horas (1,5, 4 horas), tras una dosis única con comprimidos o suspensión oral.

Efecto de los alimentos

Según un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la C_{max} y el AUC de tovorafenib tras la administración de comprimidos junto con comida rica en grasas (aproximadamente 859 calorías totales, 54% de grasa) en comparación con las condiciones de ayuno, pero la T_{max} se retrasó a 6,5 horas.

Distribución

Según el modelo farmacocinético poblacional, el volumen aparente de distribución de tovorafenib es de 60 L/m² (23%). Tovorafenib se une a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* en un 97,5%. Tovorafenib tiene un porcentaje alto de unión a la albúmina ($\approx 95\%$) y moderado a la alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) ($\approx 42\%$).

Biotransformación

Tovorafenib es metabolizado principalmente por la aldehído oxidasa y CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19 metabolizan tovorafenib en menor medida.

Estudios de interacción de fármacos

Estudios *in vitro*

Enzimas CYP450: Tovorafenib inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A, pero no inhibe CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6, potencialmente a concentraciones clínicamente relevantes.

Tovorafenib induce CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19 potencialmente a concentraciones clínicamente relevantes.

Sistemas de transporte: Tovorafenib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), de la glicoproteína-P (P-gp), OATP1B1 y OATP1B3. Tovorafenib no se ha evaluado como sustrato de OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K y OCT2. Tovorafenib inhibe la BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y MATE1 potencialmente a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

Según el modelo farmacocinético poblacional, la vida media terminal de tovorafenib es de aproximadamente 56 horas (33%) y el aclaramiento aparente es de 0,7 L/h/m² (31%). Según un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, tras una dosis oral única de tovorafenib radiomarcado, el 66,1% de la dosis total radiomarcada se recuperó en heces (8,6% sin cambios) y el 28,7% de la dosis se recuperó en orina (0,2% sin cambios).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según el modelo farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tovorafenib en función de la edad (rango: 1 a 94 años). La C_{max} y el AUC en pacientes pediátricos de 11 meses a los 17 años se encontraban dentro del rango de valores observados en adultos que recibieron la misma dosis por superficie corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

Según el modelo farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas de tovorafenib en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG estimada ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculada mediante la ecuación de Schwartz o ecuación de MDRD). Tovorafenib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacientes con insuficiencia hepática

Según el modelo farmacocinético poblacional de los datos de farmacocinética derivados de estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente significativas de tovorafenib en pacientes con pruebas de función hepática levemente alteradas (definidas como bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y Aspartato Aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina > 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST). Tovorafenib no ha sido estudiado en pacientes con pruebas de función hepática moderadamente alteradas (definidas como bilirrubina $> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) o pruebas de función hepática gravemente alteradas (definidas como bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 4.2).

Raza

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tovorafenib en función de la raza (blanca, negra, asiática).

Género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tovorafenib en función del sexo.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La exposición a tovorafenib se asocia con una reducción en las puntuaciones Z de la altura para la edad en pacientes pediátricos. El riesgo de reducción de la altura para la edad persiste durante el tratamiento con tovorafenib. Una mayor exposición a tovorafenib se asoció con un mayor riesgo de reacciones adversas, como erupciones cutáneas y elevación de las enzimas hepáticas (AST y ALT) (ver sección 4.8). La relación exposición-respuesta para la tasa de respuesta global según RAPNO-LGG no fue clínicamente significativa en el intervalo de dosis de 290 a 476 mg/m² (0,76-1,25 veces la dosis recomendada).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

In vitro, tovorafenib demostró un aumento de la fosforilación de la proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), a concentraciones clínicamente relevantes, en células con neurofibromatosis tipo 1 con pérdida de función (NF1-LOF), lo que sugiere la activación en lugar de la inhibición de la vía MAP quinasa. En un modelo murino NF1 modificado genéticamente con neurofibroma plexiforme sin alteración del gen BRAF, tovorafenib no mostró actividad antitumoral (ver sección 4.4) y aunque no fue

estadísticamente significativo, se observó un aumento del volumen tumoral en 2/12 ratones (aproximadamente el 17 %).

En células HEK293 transfectadas con hERG, se inhibió el canal hERG, lo que indica un potencial de prolongación del intervalo QT. La concentración inhibitoria máxima media fue de 8,9 µM, lo que supone 32 veces más que la concentración plasmática clínica no unida en adultos.

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Tovorafenib no fue carcinogénico en un estudio de 26 semanas (o 6 meses) en ratones transgénicos a exposiciones de aproximadamente 0,6 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada para humanos. Según estudios *in vitro* e *in vivo*, se considera que tovorafenib no es genotóxico a exposiciones clínicamente relevantes. En un estudio preliminar sobre el desarrollo embriofetal en ratas, se observó una pérdida total de la camada debido a reabsorciones tempranas en todas las hembras expuestas a niveles inferiores a la dosis recomendada en humanos. Esto resultó en la ausencia de fetos disponibles para su examen posterior, y explica la ausencia de estudios de desarrollo adicionales (estudios pivotaes sobre el desarrollo embriofetal y estudio sobre el desarrollo prenatal y postnatal).

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, tovorafenib disminuyó el número de embarazos, cuerpos lúteos y embriones vivos, así como aumentó las pérdidas post-implantación a dosis tan bajas como aproximadamente 0,8 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en el AUC.

En estudios toxicológicos con dosis repetidas en ratas de hasta 3 meses de duración, los hallazgos relacionados con tovorafenib en ratas hembra incluyeron un aumento reversible del grosor de la mucosa vaginal, un aumento del tamaño y/o número de cuerpos hemorrágicos y hemorragias, y folículos quísticos no reversibles, una disminución de cuerpos lúteos y una hiperplasia de células intersticiales, observados en los ovarios a dosis de aproximadamente 0,4 veces la exposición humana a la dosis recomendada según el AUC. En ratas macho, tovorafenib redujo el peso del epidídimo y los testículos, lo que se correlacionó con una degeneración/atrofia tubular reversible de los testículos y una reducción del esperma epididimario a dosis de aproximadamente 0,3 veces la exposición humana a la dosis recomendada según el AUC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

Sílice coloidal anhidra
Copovidona
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

Recubrimiento con película

Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ojemda se presenta en blísteres de PCTFE laminado entre cloruro de polivinilo (PVC) y lámina de aluminio que contienen 4, 5 o 6 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene 16, 20 o 24 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ojemda 25 mg/ml polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un frasco de Ojemda contiene 300 mg de tovorafenib. Tras la reconstitución, un frasco de suspensión oral contiene 12 ml de tovorafenib a una concentración de 25 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ojemda está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes a partir de 6 meses de edad con glioma de bajo grado (LGG) pediátrico que presentan una fusión o reordenamiento de BRAF, o una mutación BRAF V600, y que han progresado después de una o más terapias sistémicas previas (para la selección de pacientes basada en biomarcadores, ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con tovorafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Selección de paciente

Antes de iniciar el tratamiento con tovorafenib, los pacientes deben tener confirmación de presencia de fusión o reordenamiento de BRAF, o mutación BRAF V600, mediante un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE indicado para el correspondiente fin. Si el DIV con marcado CE no está disponible, la confirmación de la fusión o reordenamiento de BRAF, o de la mutación BRAF V600, debe evaluarse mediante un test alternativo validado.

Posología

La dosis recomendada de tovorafenib en función del área de la superficie corporal (ASC) es de 380 mg/m² una vez a la semana.

La dosis máxima recomendada es de 600 mg una vez a la semana (ver Tabla 1).

Ojemda puede administrarse como suspensión oral (ver Tabla 1) o como comprimido de liberación inmediata (consulte la Ficha Técnica de tovorafenib 100 mg comprimidos recubiertos con película).

No se ha establecido una dosis recomendada para pacientes con un ASC inferior a 0,3 m².

Tabla 1: Dosis recomendada en función del área de superficie corporal

Área de superficie corporal	Dosis volumen*	Dosis recomendada (una vez a la semana)
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

*La dosis máxima por frasco es de 300 mg (12 ml).

Duración del tratamiento

El tratamiento con tovorafenib debe continuar una vez a la semana hasta la progresión de la enfermedad, la pérdida del beneficio clínico o el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si olvida una dosis durante 3 días o menos, la dosis olvidada debe tomarse tan pronto como sea posible y la siguiente dosis debe administrarse en el día programado.

Si olvida una dosis durante más de 3 días, la dosis olvidada debe saltarse y la siguiente dosis debe administrarse en el día programado.

Debe transcurrir un mínimo de 4 días entre dosis.

Vómitos

Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis, la dosis debe repetirse.

Modificación de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de dosis, la interrupción del tratamiento o la suspensión del tratamiento.

Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de la suspensión oral de tovorafenib se describen en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas

Área de superficie corporal	Primera reducción de dosis		Segunda reducción de dosis	
	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

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de tovorafenib se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas

Gravedad de la RAM^a	Modificación de dosis^b
<i>Hemorragia y hemorragia intratumoral</i>	
- Grado 2 intolerable - Grado 3	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
Primera aparición de cualquier Grado 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
Grado 4 recurrente	Suspensión permanente
<i>Toxicidad cutánea incluyendo fotosensibilidad</i>	
- Grado 2 intolerable - Grado 3 o 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
<i>Acontecimientos relacionados con el hígado</i>	
- AST o ALT de Grado 3 - Bilirubina de Grado 3	Suspender la administración. Si mejora a Grado ≤2 o valores basales, reanudar según: - Si la anomalía de laboratorio se resuelve en un plazo de 8 días, reanudar con la misma dosis. - Si la anomalía de laboratorio no se resuelve en un plazo de 8 días, reanudar con una dosis menor.
Primera aparición de cualquier Grado 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente.
Grado 4 recurrente	Suspensión permanente.
<i>Otras reacciones adversas</i>	
- Grado 2 intolerable - Grado 3	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión permanente
Grado 4	Suspender la administración. - Si mejora a Grado 0-1, reanudar a dosis reducida. - Si no mejora, considerar la suspensión

^a Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) versión 5.0.

^b Ver Tabla 2 para las reducciones de dosis recomendadas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con pruebas de función hepática levemente alteradas (definidas como bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN, o bilirrubina $> 1x$ a $1,5x$ LSN y cualquier valor de AST). Tovorafenib no se ha estudiado en pacientes con pruebas de función hepática moderadamente alteradas (definidas como bilirrubina $> 1,5x$ a $3x$ LSN y cualquier valor de AST) ni gravemente alteradas (definidas como bilirrubina $> 3x$ LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 5.2).

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con pruebas de función hepática moderada o gravemente alteradas tratados con tovorafenib.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG estimada ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculada mediante la ecuación de Schwartz o ecuación MDRD). Tovorafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada < 30 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La experiencia clínica con tovorafenib en población pediátrica es limitada, particularmente en el rango de edad comprendido entre 6 meses y 2 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de tovorafenib en niños menores de 6 meses de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ojemda se administra por vía oral.

Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica colocada, el polvo para suspensión oral se puede administrar a través de la sonda (ver sección 6.6).

Ojemda puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2) y debe administrarse en un horario fijo una vez a la semana.

Ojemda debe administrarse a los pacientes pediátricos bajo la supervisión de un adulto.

Ojemda polvo para suspensión oral debe reconstituirse antes de su administración (ver sección 6.6).

Antes de utilizar la suspensión oral por primera vez, se debe instruir a los cuidadores (y, si procede, a los pacientes) sobre la preparación, la dosis y la administración adecuadas de Ojemda.

Se incluyen instrucciones detalladas sobre la preparación y administración del polvo para suspensión oral en la sección 6.6 y al final del prospecto.

El polvo para suspensión oral y los comprimidos recubiertos con película pueden usarse de manera intercambiable (ver la Ficha Técnica de tovorafenib 100 mg comprimidos recubiertos con película). En pacientes que no puedan tragar o con una ASC $< 0,9$ m², se debe emplear la suspensión oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemorragia intratumoral

Se han notificado casos de hemorragia intratumoral (incluidos los términos hemorragia tumoral y hemorragia tumoral intracraneal) con mucha frecuencia en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de hemorragia intratumoral durante el tratamiento con tovorafenib. El uso concomitante de anticoagulantes y de medicamentos antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de hemorragia tumoral. Se debe realizar un control rutinario de los signos y síntomas de hemorragia y evaluar al paciente según corresponda clínicamente. La aparición de eventos hemorrágicos se debe manejar con la interrupción de la dosis o con la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Otros eventos hemorrágicos

Se han notificado eventos hemorrágicos con mucha frecuencia en pacientes que toman tovorafenib. Si se produce hemorragia, los pacientes deben recibir tratamiento según la práctica clínica habitual (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de hemorragia durante el tratamiento con tovorafenib. El uso concomitante de anticoagulantes y de medicamentos antiagregantes plaquetarios puede aumentar el riesgo de hemorragia. Deben controlarse de forma rutinaria los signos y síntomas de hemorragia y evaluarse al paciente según corresponda clínicamente. La aparición de eventos hemorrágicos se debe manejar con la interrupción de la dosis, reducción de la dosis o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Efecto sobre el crecimiento

Se han notificado disminuciones de la velocidad de crecimiento con mucha frecuencia en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de alteraciones en el crecimiento durante el tratamiento con tovorafenib. Debe controlarse el crecimiento y el desarrollo antes de iniciar el tratamiento, de forma rutinaria durante este y también tras la suspensión de tovorafenib.

Eventos relacionados con la función hepática

Se han notificado con mucha frecuencia eventos relacionados con la función hepática, en concreto aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina, en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8).

Las pruebas de función hepática, que incluyen los niveles de AST, ALT y bilirrubina, deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, 1 mes después de su inicio y de forma rutinaria durante el tratamiento con tovorafenib. El tratamiento debe suspenderse y reanudarse con la misma dosis o con una dosis reducida cuando haya mejoría clínica, o suspenderse de forma permanente según la gravedad (ver sección 4.2).

Toxicidad cutánea, incluida la fotosensibilidad

Se han notificado erupciones cutáneas, incluidas reacciones de fotosensibilidad, con mucha frecuencia en pacientes tratados con tovorafenib (ver sección 4.8). Se debe vigilar la aparición de nuevas reacciones cutáneas o el empeoramiento de las existentes. Se puede considerar la consulta dermatológica y el inicio de cuidados de soporte según esté clínicamente indicado. Se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores sobre el riesgo de erupción cutánea y fotosensibilidad durante el tratamiento con tovorafenib. Se recomienda usar medidas de protección frente a la radiación ultravioleta, como protector solar (FPS ≥ 50), gafas de sol y/o ropa protectora durante el tratamiento con tovorafenib. El tratamiento debe interrumpirse, reanudarse con dosis reducida o suspenderse de forma permanente según la gravedad de la reacción adversa (ver sección 4.2 y sección 4.8).

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en mujeres y hombres

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe proporcionar información adecuada sobre métodos anticonceptivos eficaces. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz no hormonal, por ejemplo, un método de barrera, durante el tratamiento y durante los 28 días posteriores a la última dosis de tovorafenib (ver sección 4.5 y sección 4.6). Los pacientes

varones cuyas parejas sean mujeres con posibilidad de procrear deben utilizar preservativos y un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con tovorafenib y hasta 2 semanas después de la última dosis (ver sección 4.6).

Tumores asociados a la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)

De acuerdo con los datos no clínicos obtenidos en modelos de NF1 sin alteraciones en BRAF, tovorafenib podría estimular el crecimiento tumoral en pacientes con tumores asociados a NF1 (ver sección 5.3). Se debe confirmar la presencia de una alteración en el gen BRAF antes de iniciar el tratamiento con tovorafenib.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por frasco, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre tovorafenib

Tovorafenib es un sustrato de la enzima metabólica CYP2C8.

Inhibidores potentes o moderados de CYP2C8

Se prevé que los inhibidores potentes o moderados de CYP2C8 aumenten la exposición a tovorafenib, basándose en el conocimiento del mecanismo de su eliminación, lo cual podría incrementar el riesgo de reacciones adversas con tovorafenib (ver sección 5.2). Debe evitarse la administración conjunta de tovorafenib con un inhibidor potente o moderado de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo).

Inductores potentes o moderados de CYP2C8

Se prevé que los inductores potentes o moderados de CYP2C8 reduzcan la exposición a tovorafenib, basándose en el conocimiento del mecanismo de su eliminación, lo cual podría disminuir la eficacia de tovorafenib (ver sección 5.2). Debe evitarse la administración conjunta de tovorafenib con un inductor potente o moderado de CYP2C8 (p. ej., carbamazepina).

Efectos de tovorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Tovorafenib es un inductor de CYP3A. Se espera que la coadministración de tovorafenib disminuya la exposición de ciertos sustratos de CYP3A, lo que podría reducir la efectividad de estos sustratos (ver sección 5.2). Se debe evitar la coadministración de tovorafenib con ciertos sustratos de CYP3A (p. ej., tacrolimus) donde cambios mínimos en la concentración podrían llevar a fallos terapéuticos graves. Si no se puede evitar la coadministración, se debe monitorizar a los pacientes por pérdida de efectividad a menos que se recomiende lo contrario en la Ficha Técnica para los sustratos de CYP3A.

La coadministración de tovorafenib con anticonceptivos hormonales (sustratos de CYP3A) puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.2). Se debe evitar la coadministración de anticonceptivos hormonales con tovorafenib. Si no se puede evitar la coadministración, se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional eficaz durante la coadministración y durante 28 días después de la discontinuación de tovorafenib.

Sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

Los datos in vitro indicaron que tovorafenib puede tener el potencial de inducir CYP1A2 y CYP2B6 e inhibir CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Cuando se administra tovorafenib junto con medicamentos metabolizados por estas enzimas, se recomienda realizar un seguimiento adecuado.

Sustratos de transportadores

Los datos in vitro indicaron que tovorafenib puede tener el potencial de inhibir la BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y la MATE1. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Cuando se administra tovorafenib junto con medicamentos que son sustratos de estos transportadores, se recomienda realizar un seguimiento adecuado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con tovorafenib.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 28 días después de la discontinuación de tovorafenib. Tovorafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, como un método de barrera (ver sección 4.5).

Los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad reproductiva deben usar preservativos y métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con tovorafenib y durante 2 semanas después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de tovorafenib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe administrarse tovorafenib a mujeres embarazadas a no ser que el potencial beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto. Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Si la paciente se queda embarazada mientras toma tovorafenib, se le debe informar sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tovorafenib se excreta en la leche materna. No se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes, por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con tovorafenib y durante 2 semanas después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de tovorafenib en la fertilidad en humanos. En base a los hallazgos en animales, tovorafenib puede afectar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo y puede no ser reversible (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tovorafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de tovorafenib al evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de que tovorafenib provoque fatiga, lo que puede afectar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de tovorafenib se basa en los datos agrupados de 137 pacientes de 6 meses de edad o más con LGG pediátrico recurrente o refractario que presentaban una alteración de BRAF en un estudio clínico (FIREFLY- 1, Grupos 1 y 2). La mediana de duración del tratamiento fue de 22,5 meses (rango: 0,7 a 32,1 meses). Las características de la población de seguridad comprendían pacientes con una edad mediana de 9 años (rango: 1 a 24 años); 3 (2%) pacientes tenían de 6 meses a < 2 años de edad, 93 (68%) pacientes tenían de 2 años a < 12 años de edad, y 41 (30%) pacientes tenían > 12 años de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes, según el término preferente individual de MedDRA fueron cambios en el color del cabello (77,4%), aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (62,0%), fatiga (60,6%), anemia (60,6%), vómitos (56,2%), hipofosfatemia (52,6%), cefalea (52,6%), exantema maculopapular (50,4%), pirexia (46,7%), retraso del crecimiento (43,1%), piel seca (40,9%), aumento de la aspartato aminotransferasa (38,0%), aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre (38,0%), náuseas (37,2%), estreñimiento (36,5%), infección del tracto respiratorio superior (35,8%), dermatitis acneiforme (34,3%), epistaxis (32,1%), disminución del apetito (29,9%) y paroniquia (29,9%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron retraso del crecimiento (6,6%), vómitos (6,6%) y hemorragia tumoral (5,1%).

La reacción adversa notificada más frecuentemente que llevó a la reducción de la dosis de tovorafenib en > 5% de los pacientes fue la erupción maculopapular (5,1%). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis de tovorafenib en > 5% de los pacientes fueron pirexia (13,9%), erupciones maculopapulares (10,2%), vómitos (10,2%), fatiga (5,8%), náuseas (5,1%), cefalea (5,1%) y aumento de alanina aminotransferasa (5,1%).

Las reacciones adversas que resultaron en la suspensión permanente de tovorafenib en más de un paciente fueron retraso del crecimiento (2,9%) y hemorragia tumoral (2,9%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con monoterapia de tovorafenib en el FIREFLY-1 (n=137) se recogen en la Tabla 4. Las reacciones adversas se indican a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, ordenadas por frecuencias y de acuerdo a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos con LGG en el estudio FIREFLY-1 (n=137)

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, paroniquia, infección viral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	Anemia ^a
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipocalemia, hipoalbuminemia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuentes	Blefaritis, ojo seco
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia ^b , hemorragia intratumoral ^c , sofoco
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal ^d , estomatitis ^e , diarrea ^f
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción cutánea ^g , cambios en el color del cabello, piel seca ^h , dermatitis acneiforme ⁱ , prurito, decoloración de la piel ^j , alopecia, reacción de fotosensibilidad

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Retraso del crecimiento ^k , dolor en extremidades, mialgia, artralgia
Trastornos generales	
Muy frecuentes	Fatiga, pirexia, edema ^l
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Disminución del fósforo en sangre ^m , aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, pérdida de peso, aumento de la alanina aminotransferasa, disminución del recuento de linfocitos, aumento de la bilirrubina en sangre, disminución del recuento de glóbulos blancos
Frecuentes	Eosinofilia
^a Incluye el término disminución de la hemoglobina ^b Incluye los términos epistaxis, contusión, sangrado gingival, hematoma, petequias, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hematoquecia, hemorragia gastrointestinal inferior, púrpura, hemorragia subdural, hemorragia vaginal ^c Incluye los términos hemorragia tumoral y hemorragia tumoral intracraneal ^d Incluye el término dolor abdominal superior ^e Incluye los términos úlcera aftosa, ulceración bucal, queilitis, queilitis angular, ulceración del labio ^f Incluye el término enterocolitis ^g Incluye los términos erupción maculopapular, eczema, erupción eritematosa, erupción papular, erupción pustular, dermatitis, erupción medicamentosa, exfoliación de la piel, dermatitis bullosa, erupción folicular, erupción macular, erupción pruriginosa, eritema multiforme, erupción vesicular ^h Incluye los términos labios agrietados, sequedad de labios, xerodermia ⁱ Incluye el término acné ^j Incluye los términos despigmentación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipopigmentación cutánea, nevus melanocítico ^k Incluye el término fallo de crecimiento ^l Incluye los términos edema facial, hinchazón de la cara, edema periorbitario, hinchazón ocular, edema periférico, hinchazón periférica, edema labial, edema vulvar ^m Incluye el término hipofosfatemia	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hemorragia intratumoral (HIT)

En el estudio FIREFLY-1, se observó hemorragia intratumoral (Incluyendo los términos hemorragia tumoral y hemorragia tumoral intracraneal) en el 13,9% de los pacientes. El 3,6% de los pacientes presentaron eventos de grado ≥ 3 y el 0,7% un evento de grado 5. El tratamiento con tovorafenib se suspendió de forma permanente debido a eventos de HIT en el 2,9% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de estos eventos tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 239,2 días (mediana: 206 días; rango: 20- 671 días) y la duración media de la primera aparición de ITH fue de 30,8 días (mediana: 19,5 días; rango: 1 día - 88 días).

Otras manifestaciones hemorrágicas

En el FIREFLY-1, se observaron otros acontecimientos hemorrágicos en el 40,1% de los pacientes pediátricos, con eventos de grado ≥ 3 en el 2,2%. El acontecimiento hemorrágico más frecuente (epistaxis) se notificó en el 32,1% de los pacientes y la mayoría fueron de Grado 1. 1 paciente presentó un evento de epistaxis de grado 3. El tiempo medio hasta la aparición de la hemorragia tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 124,5 días (mediana: 77 días; rango: 4 días - 617 días), y la duración media de la primera aparición de hemorragia fue de 78,1 días (mediana: 9 días; rango: 1 día - 428 días).

Retraso del crecimiento

Los pacientes tratados con tovorafenib durante un máximo de 24 meses mostraron reducciones desde el valor basal en las puntuaciones Z de la altura en comparación con datos normativos por edad y sexo; aunque se espera que los niños con LGG pediátrico puedan presentar tasas de crecimiento alteradas respecto de la población infantil sin cáncer. En el FIREFLY-1, se notificó retraso del crecimiento en el

44,5% de los pacientes de 18 años o menores. El retraso en el crecimiento ocasionó la interrupción de la dosis en el 5,1% de los pacientes y la reducción de la dosis en el 2,2%. Entre los pacientes que experimentaron retraso del crecimiento y que disponían de radiografías de mano para evaluar la edad ósea, no se observó cierre prematuro de las placas de crecimiento epifisario ni adelanto de la edad ósea. El retraso en el crecimiento motivó la suspensión permanente del tratamiento en el 2,9% de los pacientes. Los pacientes que se siguieron tras la interrupción del tratamiento con tovorafenib, recuperaron la velocidad de crecimiento y mostraron un aumento en las puntuaciones Z.

Eventos relacionados con la función hepática

En el FIREFLY-1, se detectó un aumento de la ALT en el 24,8% de los pacientes que tomaban tovorafenib. La AST se elevó en el 38% de los pacientes que tomaban tovorafenib. Se observaron elevaciones de grado ≥ 3 de la ALT y de la AST en el 5,8% y el 2,9% de los pacientes, respectivamente. Asimismo, se registró un aumento de la bilirrubina en el 14,6% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición del aumento de ALT fue de 215,3 días (rango 1 - 672 días), el de la AST de 123,4 días (rango 12- 813 días) y el de la bilirrubina de 79,6 días (rango 13 - 645 días). El aumento de ALT motivó la interrupción de la dosis en el 5,1% de los pacientes y la reducción de la dosis en el 1,5%; el aumento de AST causó la interrupción de la dosis en el 2,9% de los pacientes y la reducción de la dosis en el 0,7%. El incremento de bilirrubina provocó la interrupción de la dosis en el 0,7% de los pacientes, sin que fuera necesario reducir la dosis en ninguno de ellos.

Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre

En el FIREFLY-1, el 62% de los pacientes presentó un aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre. El 12,4% de los pacientes notificó eventos de grado ≥ 3 . Todos los eventos fueron no graves. De aquellos que presentaron un aumento de CPK, la mayoría (61,2%) lo hizo en las primeras 4 semanas de iniciar el tratamiento con tovorafenib. Algunos pacientes experimentaron varios episodios. El aumento de la CPK llevó a la interrupción de la dosis en el 3,6% de los pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de este aumento tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 98,5 días (mediana: 29 días; rango: 4 días - 701 días). La duración media de la primera aparición de este evento fue de 238,4 días (mediana: 122 días; rango: 8 días -926 días).

Anemia

En el FIREFLY-1, se notificó anemia en el 61,3% de los pacientes. El 13,1% de los pacientes presentaron anemia de grado ≥ 3 . La mayoría de estos (54,8%) notificaron este evento en los primeros 60 días de tratamiento con tovorafenib. Un paciente experimentó un evento grave. Ningún paciente interrumpió definitivamente el tratamiento a causa de anemia, aunque el 2,2% precisó interrupción o modificación de la dosis por este motivo. El tiempo medio hasta la aparición de la anemia tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 107,4 días (mediana: 57,0 días; rango: 8 días - 737 días). La duración media de la primera aparición de la anemia fue de 207,1 días (mediana: 89,5 días; rango: 1 día - 826 días).

Toxicidad cutánea, incluida la fotosensibilidad

En el FIREFLY-1, el 83,2% de los pacientes presentaron erupción cutánea, siendo la mayoría de los eventos de carácter leve; el 12,4% de los pacientes mostró eventos de grado ≥ 3 . La erupción derivó en la interrupción de la dosis en el 16,1% de los pacientes y en la reducción de la dosis en el 8,8%. Además, 1 paciente (0,7%) suspendió el tratamiento debido a erupción prurítica. El tiempo medio hasta la aparición de la erupción tras iniciar el tratamiento con tovorafenib fue de 87,6 días (mediana: 14,5 días; rango: 1 día - 617 días), mientras que la duración media de la primera manifestación de la erupción fue de 103 días (mediana: 43 días; rango: 1 día - 777 días). La fotosensibilidad se registró en el 14,6% de los pacientes, con un solo caso de grado 3 (0,7%), y derivó en la interrupción de la dosis en un paciente (0,7%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay información sobre sobredosis con tovorafenib. Si ocurre una sobredosis, se debe suspender tovorafenib y tratar al paciente con medidas de apoyo y monitoreo adecuado según sea necesario. Dado que tovorafenib se une altamente a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis sea ineficaz en el tratamiento de la sobredosis con tovorafenib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de la serina-treonina quinasa B-Raf (RAF), código ATC: L01EC04

Mecanismo de acción

Tovorafenib es una molécula pequeña selectiva, con penetración en el sistema nervioso central (SNC), un inhibidor de quinasas RAF de tipo II que actúa en quinasas BRAF V600E mutante, BRAF tipo silvestre y CRAF de tipo silvestre, incluidos los monómeros y dímeros RAF y la fusión BRAF, suprimiendo la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (ver sección 5.3).

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada de tovorafenib de 380 mg/m² administrada por vía oral una vez a la semana (sin superar los 600 mg), no se observó un aumento medio del intervalo QT > a 20 milisegundos.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de tovorafenib se evaluó en pacientes de 6 meses de edad en adelante en un estudio clínico multicéntrico, abierto y de un solo grupo (FIREFLY-1 [Grupo 1]). Se incluyó a pacientes (n=76) de entre 6 meses y 25 años con glioma de bajo grado (LGG) pediátrico recidivante o refractario que presentaban una alteración activadora de BRAF, según los resultados de un laboratorio local. Los pacientes debían contar con al menos una lesión medible conforme a los criterios RANO 2010. Todos habían recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previo y mostraban pruebas documentadas de progresión por técnicas de imagen. Se excluyó a los pacientes con tumores que presentaran alteraciones moleculares activadoras adicionales (p. ej., mutaciones de IDH1/2, mutaciones de FGFR) o pacientes con diagnóstico conocido o sospechado de neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

Los pacientes recibieron aproximadamente 420 mg/m² de tovorafenib por vía oral, una vez por semana (intervalo: 290 a 476 mg/m², es decir 0,76-1,25 veces la dosis recomendada) en función de la superficie corporal, con una dosis máxima de 600 mg, hasta progresión de la enfermedad, pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 12 semanas.

Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité independiente conforme al criterio de valoración primario RANO-HGG (Evaluación de la Respuesta en Neuro-Oncología para Glioma de Alto Grado), y el criterio RAPNO-LGG (Evaluación de la Respuesta en Neuro-Oncología Pediátrica). Los criterios de valoración adicionales de la eficacia incluyeron la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, la TRG y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por un comité independiente conforme a los criterios RANO-LGG (2011).

La mediana de edad fue de 8,5 años (rango: 2 a 21 años); 14 pacientes tenían menos de 6 años, 42 entre 6 y 12 años, 15 entre 12 y 16 años y 6 pacientes tenían más de 16 y menos de 25 años; el 53% eran varones; el 61% eran de raza blanca, y el 93% presentaba un estado funcional de Karnofsky/Lansky de

80 a 100. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 regímenes sistémicos previos (rango: 1 a 9), incluyendo 22%, 26%, 21% y 30% que habían recibido 1, 2, 3 y más de 3 regímenes sistémicos, respectivamente. Los tratamientos sistémicos previos más frecuentes fueron regímenes de quimioterapia con carboplatino y vincristina. Un total de 46 pacientes (60%) habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de la vía MAP quinasa. Las localizaciones tumorales más frecuentes fueron la vía óptica (51%), estructuras profundas de la línea media (12%), tronco encefálico (8%), cerebelo (7%) y hemisferios cerebrales (5%). En 63 pacientes (83%) se detectó fusión o reordenamiento de BRAF y en 13 pacientes (17%) se identificó una mutación V600. La mediana de duración del tratamiento fue de 23,7 meses (rango: 0,7 a 32,1 meses).

Según el protocolo, tras completar 26 ciclos de terapia/24 meses de tratamiento, los pacientes podrían optar por un periodo de descanso del medicamento, según el criterio del investigador: el 43% (33/76) de los pacientes se acogieron a este descanso, el 14% (11/76) permanecieron en tratamiento. De los pacientes que entraron en periodo de descanso, 3 (9,1%) volvieron a recibir tratamiento con tovorafenib tras evidenciar progresión clínica o radiográfica de la enfermedad.

Basado en los criterios RANO HGG según una revisión independiente, de los 69 pacientes evaluables, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 71,0% (58,8, 81,3; IC 95%), con un 23,2 % de pacientes en respuesta completa, un 47,8 % en respuesta parcial y un 21,7 % en enfermedad estable. La mediana de la duración de la respuesta fue de 19,7 meses (IC 95%: 13,7, NE [no estimable]).

Los resultados de la eficacia basados en RAPNO-LGG se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de eficacia basados en la revisión independiente en FIREFLY-1 (Grupo 1)

Parámetro de eficacia	RAPNO-LGG N=76*
Tasa de respuesta global	
TRG (RC+RP+RM) IC 95% ^a	52,6% (40,8, 64,2)
Mejor Respuesta Global	
Respuesta completa (RC), n (%)	0 (0)
Respuesta parcial (RP), n (%)	29 (38,2%)
Respuesta menor (RM), n (%)	11 (14,5%)
Enfermedad estable (EE), n (%)	22 (28,9%)
Enfermedad progresiva (EP), n (%)	13 (17,1%)
Duración de la Respuesta (DdR)	
N=40	
Mediana (IC 95%) ^b , meses	18,0 (12,0, 22,8)
Tasa de DdR a ≥ 12 meses (IC 95%) ^b	65,0% (48,2%, 77,6%)
Tasa de DdR a ≥24 meses (IC 95%) ^b	25,6% (11,4%, 42,6%)

Abreviaturas: RAPNO-LGG = Evaluación de la respuesta en Neuro-Oncología Pediátrica para Glioma de Bajo Grado; IC = intervalo de confianza.

* Al menos una lesión medible según los criterios de imagen correspondientes al inicio, de acuerdo con los criterios RAPNO-LGG.

^a Basado en el intervalo de confianza exacto de Clopper-Pearson.

^b Basado en la estimación de Kaplan-Meier.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados del estudio FIREFLY-2 hasta julio de 2030 con Ojemda en uno o más subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento del glioma pediátrico de bajo grado (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de tovorafenib se presentan como media (CV%) a menos que se indique lo contrario.

Según el modelo farmacocinético poblacional, la concentración máxima en estado estacionario (C_{max}) de tovorafenib es de 6,9 µg/ml (23%) y el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) es de 508 µg.h/ml (31%). El tiempo necesario para alcanzar el estado estacionario de tovorafenib es de 12 días (33%). La exposición a tovorafenib aumenta de manera proporcional a la dosis. No se produce una acumulación clínicamente significativa de tovorafenib.

Absorción

Según un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la mediana (mínimo, máximo) del tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) de tovorafenib es de 3 horas (1,5, 4 horas), tras una dosis única con comprimidos o suspensión oral.

Efecto de los alimentos

Según un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la C_{max} y el AUC de tovorafenib tras la administración de comprimidos junto con comida rica en grasas (aproximadamente 859 calorías totales, 54% de grasa) en comparación con las condiciones de ayuno, pero la T_{max} se retrasó a 6,5 horas.

Distribución

Según el modelo farmacocinético poblacional, el volumen aparente de distribución de tovorafenib es de 60 L/m² (23%). Tovorafenib se une a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* en un 97,5%. Tovorafenib tiene un porcentaje alto de unión a la albúmina ($\approx$ 95%) y moderado a la alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) ($\approx$ 42%).

Biotransformación

Tovorafenib es metabolizado principalmente por la aldehído oxidasa y CYP2C8 *in vitro*. CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19 metabolizan tovorafenib en menor medida.

Estudios de interacción de fármacos

Estudios in vitro

Enzimas CYP450: Tovorafenib inhibe CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A, pero no inhibe CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6 potencialmente a concentraciones clínicamente relevantes.

Tovorafenib induce CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19 potencialmente a concentraciones clínicamente relevantes.

Sistemas de transporte: Tovorafenib no es un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), de la glicoproteína-P (P-gp), OATP1B1 y OATP1B3. Tovorafenib no se ha evaluado como sustrato de OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K y OCT2. Tovorafenib inhibe la BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y MATE1 potencialmente a concentraciones clínicamente relevantes.

Eliminación

Según el modelo farmacocinético poblacional, la vida media terminal de tovorafenib es de aproximadamente 56 horas (33%) y el aclaramiento aparente es de 0,7 L/h/m² (31%). Según un estudio

clínico realizado en voluntarios sanos, tras una dosis oral única de tovorafenib radiomarcado, el 66,1% de la dosis total radiomarcada se recuperó en heces (8,6% sin cambios) y el 28,7% de la dosis se recuperó en orina (0,2% sin cambios).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Según el modelo farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tovorafenib en función de la edad (rango: 1 a 94 años). La C_{max} y el AUC en pacientes pediátricos desde los 11 meses a los 17 años se encontraban dentro del rango de valores observados en adultos que recibieron la misma dosis por superficie corporal.

Pacientes con insuficiencia renal

Según el modelo farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas de tovorafenib en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG estimada ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculada mediante la ecuación de Schwartz o ecuación de MDRD). Tovorafenib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada <30 ml/min/1,73 m²).

Pacientes con insuficiencia hepática

Según el modelo farmacocinético poblacional de los datos de farmacocinética derivados de estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente significativas de tovorafenib en pacientes con pruebas de función hepática levemente alteradas (definidas como bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y Aspartato Aminotransferasa (AST) $>$ LSN o bilirrubina > 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier valor de AST)]. Tovorafenib no ha sido estudiado en pacientes con pruebas de función hepática moderadamente alteradas (definidas como bilirrubina $> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) o pruebas de función hepática gravemente alteradas (definidas como bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 4.2).

Raza

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tovorafenib en función de la raza (blanca, negra, asiática).

Género

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tovorafenib en función del sexo.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La exposición a tovorafenib se asocia con una reducción en las puntuaciones Z de la altura para la edad en pacientes pediátricos. El riesgo de reducción de la altura para la edad persiste durante el tratamiento con tovorafenib. Una mayor exposición a tovorafenib se asoció con un mayor riesgo de reacciones adversas, como erupciones cutáneas y elevación de las enzimas hepáticas (AST y ALT) (ver sección 4.8). La relación exposición-respuesta para la tasa de respuesta global según RAPNO-LGG no fue clínicamente significativa en el intervalo de dosis de 290 a 476 mg/m² (0,76-1,25 veces la dosis recomendada).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

In vitro, tovorafenib demostró un aumento de la fosforilación de la proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), a concentraciones clínicamente relevantes, en células con neurofibromatosis tipo 1 con pérdida de función (NF1-LOF), lo que sugiere la activación en lugar de la inhibición de la vía MAP quinasa. En un modelo murino NF1 modificado genéticamente con neurofibroma plexiforme sin alteración del gen BRAF, tovorafenib no mostró actividad antitumoral (ver sección 4.4) y aunque no fue estadísticamente significativo, se observó un aumento del volumen tumoral en 2/12 ratones (aproximadamente el 17 %).

En células HEK293 transfectadas con hERG, se inhibió el canal hERG, lo que indica un potencial de prolongación del intervalo QT. La concentración inhibitoria máxima media fue de 8,9 μ M, lo que supone 32 veces más que la concentración plasmática clínica no unida en adultos.

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Tovorafenib no fue carcinogénico en un estudio de 26 semanas (o 6 meses) en ratones transgénicos a exposiciones de aproximadamente 0,6 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada para humanos. Según estudios *in vitro* e *in vivo*, se considera que tovorafenib no es genotóxico a exposiciones clínicamente relevantes. En un estudio preliminar sobre el desarrollo embriofetal en ratas, se observó una pérdida total de la camada debido a reabsorciones tempranas en todas las hembras expuestas a niveles inferiores a la dosis recomendada en humanos. Esto resultó en la ausencia de fetos disponibles para su examen posterior, y explica la ausencia de estudios de desarrollo adicionales (estudios pivotaes sobre el desarrollo embriofetal y estudio sobre el desarrollo prenatal y postnatal).

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, tovorafenib disminuyó el número de embarazos, cuerpos lúteos y embriones vivos, así como aumentó las pérdidas post-implantación a dosis tan bajas como aproximadamente 0,8 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en el AUC.

En estudios toxicológicos con dosis repetidas en ratas de hasta 3 meses de duración, los hallazgos relacionados con tovorafenib en ratas hembra incluyeron un aumento reversible del grosor de la mucosa vaginal, un aumento del tamaño y/o número de cuerpos hemorrágicos y hemorragias, y folículos quísticos no reversibles, una disminución de cuerpos lúteos y una hiperplasia de células intersticiales, observados en los ovarios a dosis de aproximadamente 0,4 veces la exposición humana a la dosis recomendada según el AUC. En ratas macho, tovorafenib redujo el peso del epidídimo y los testículos, lo que se correlacionó con una degeneración/atrofia tubular reversible de los testículos y una reducción del espermatozoides epididimario a dosis de aproximadamente 0,3 veces la exposición humana a la dosis recomendada según el AUC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Copovidona
Celulosa microcristalina
Manitol (E421)
Laurilsulfato sódico
Simeticona
Maltodextrina
Sílice coloidal anhidra
Sucralosa
Aroma artificial de fresa (contiene maltodextrina, triacetina, aroma artificial)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Polvo para suspensión oral:
3 años.

Suspensión oral reconstituida:
15 minutos

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio transparente de Tipo III de 30 ml con sello de inducción y tapón blanco de polipropileno.

Cada envase contiene un frasco, una jeringa para dosificación oral de 20 ml, y un adaptador para el frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- Se deben leer detenidamente las instrucciones de uso cada vez antes de preparar una dosis de Ojemda.
- El médico o farmacéutico debería mostrar al paciente o cuidador cómo preparar, medir y administrar correctamente una dosis de Ojemda.
- El frasco está hecho de vidrio. Este medicamento no debe usarse si el frasco está roto o dañado, o si el precinto de seguridad debajo del tapón está roto o ausente.
- Solo se deben usar 14 ml de agua a temperatura ambiente para preparar Ojemda.
- Solo se deben usar hasta 12 ml de Ojemda de cada frasco preparado. Si la dosis prescrita es superior a 12 ml (300 mg), se debe dividir la dosis tan equitativamente como sea posible entre cada frasco preparado (p. ej., 6 ml y 7 ml para una dosis de 325 mg). Prepare el primer frasco y administre la dosis antes de preparar el segundo frasco.
- Cada dosis debe administrarse dentro de los 15 minutos posteriores a la preparación del medicamento.

Instrucciones para reconstitución de Ojemda polvo para suspensión oral

Nota: si se necesita más de un frasco para la dosis prescrita, los frascos se deben reconstituir uno por uno. Divida la dosis lo más equitativamente posible entre cada frasco preparado.

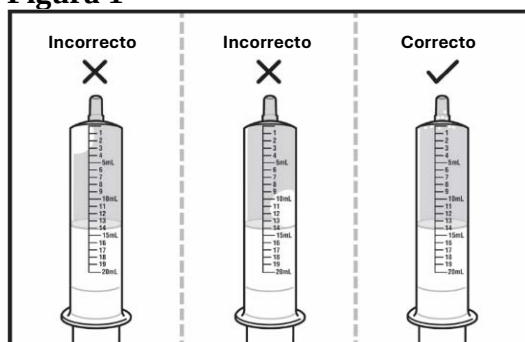
Este procedimiento debe realizarse sobre una superficie de trabajo limpia y plana, con las manos limpias.

Paso 1: Llenar un vaso hasta la mitad con agua a temperatura ambiente. **No use agua fría.**

Paso 2: Tire del émbolo de la jeringa de dosificación oral para extraer agua hasta exactamente la marca de 14 ml.

Paso 3: Coloque la punta de la jeringa de dosificación oral hacia arriba y compruebe si hay burbujas de aire. Si aparecen burbujas de aire grandes en la jeringa de dosificación oral, expulse el agua de nuevo en el vaso y luego vuelva a aspirar el agua hasta la marca de **14 ml**. **Repita este paso** hasta que no queden burbujas de aire grandes. La presencia de burbujas de aire pequeñas es aceptable (ver Figura 1)

Figura 1



Paso 4: Abra el frasco con el polvo presionando firmemente el tapón y girándolo hacia la izquierda (en sentido antihorario). No utilice el producto si el frasco está roto, dañado o si el precinto de seguridad debajo del tapón está roto o ausente. **No** tire el tapón.

Paso 5: Con la jeringa para dosificación oral, inyecte exactamente 14 ml de agua en el frasco (ver Figura 2). Inmediatamente después, vuelva a colocar el tapón en el frasco, presionando hacia abajo mientras lo gira hacia la derecha (en sentido horario). Agite bien el frasco durante 60 segundos en todas las direcciones.

Dé la vuelta al frasco para comprobar si hay polvo adherido al interior del frasco (ver Figura 3). Si sigue viendo polvo en el frasco, continúe agitando durante otros 15 segundos hasta que ya no vea polvo en su interior. **No agite el frasco durante más de 2 minutos en total.** Si sigue viendo polvo en el frasco, solicite uno nuevo.

Figura 2

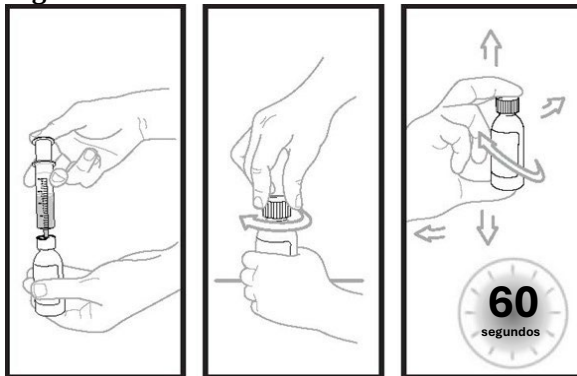
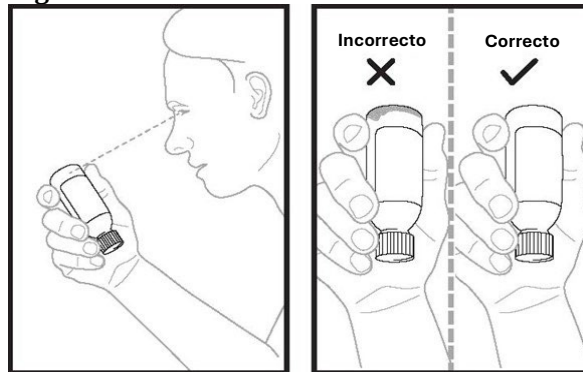


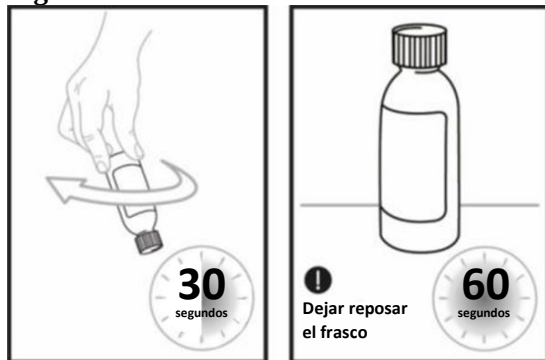
Figura 3



Paso 6: Vuelva a poner el frasco boca abajo y agítelo durante 30 segundos (ver Figura 4). Retire el tapón y verifique que no haya sólidos adheridos al cuello del frasco. Si ve sólidos en el cuello del frasco al retirar el tapón, vuelva a taparlo, póngalo boca abajo y agítelo durante 15 segundos más.

Deje reposar el frasco durante 60 segundos para que se asiente la mayor parte de la espuma. **Nota:** La espuma en el frasco reducirá la cantidad de Ojemda para suspensión oral.

Figura 4



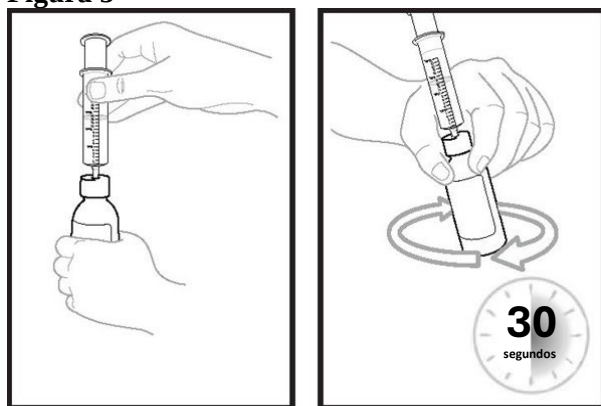
Paso 7: Inserte firmemente el adaptador para el frasco, presionándolo con fuerza sobre la parte superior del frasco. El borde superior del adaptador para el frasco debe quedar nivelado con la parte superior del frasco.

No retire el adaptador para el frasco una vez que haya sido insertado en el mismo.

Paso 8: Compruebe la dosis prescrita en mililitros (ml). Aspire aire en la jeringa para dosificación oral, tirando del émbolo hasta alcanzar la dosis prescrita.

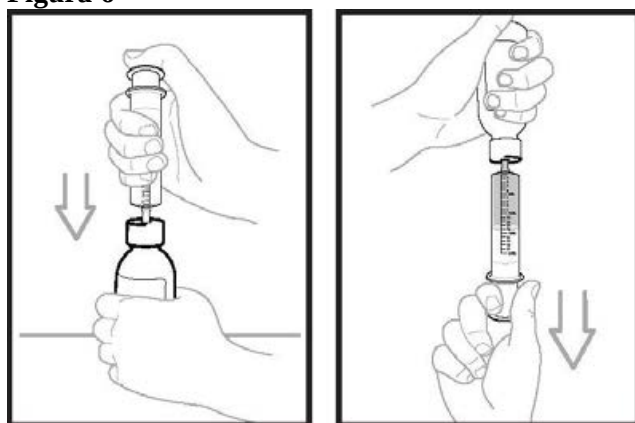
Paso 9: Inserte la punta de la jeringa para dosificación oral en el adaptador para el frasco. La punta de la jeringa para dosificación oral debe encajar perfectamente en el orificio del adaptador para el frasco. Con la jeringa colocada, sujete el frasco por el punto de unión entre la jeringa dosificadora y el adaptador y agite la suspensión oral con movimientos circulares durante 30 segundos (ver Figura 5).

Figura 5



Paso 10: Inyecte el aire de la jeringa de dosificación oral en el frasco (ver Figura 6). Mantenga la jeringa para dosificación oral en su sitio y dé la vuelta al frasco. Para medir la dosis prescrita, mantenga la punta de la jeringa hacia arriba y tire del émbolo hacia abajo hasta que la parte superior del émbolo coincida con la dosis prescrita en mililitros.

Figura 6



Paso 11: Mientras la jeringa sigue insertada en el adaptador del frasco, elimine las burbujas de aire de la jeringa de dosificación oral, empujando suavemente Ojemda de nuevo hacia el interior del frasco y volviendo a tirar del émbolo hacia abajo para extraer la dosis prescrita.

Repita este paso hasta que vea que quedan pocas o ninguna burbuja de aire, o en caso de que haya extraído una dosis incorrecta en la jeringa para dosificación oral. Utilice únicamente hasta 12 ml de Ojemda de cada frasco preparado.

Paso 12: Deje la punta de la jeringa para dosificación oral en el adaptador para el frasco y coloque con cuidado el frasco en posición vertical. Vuelva a colocar el frasco sobre una superficie de trabajo plana. Retire lentamente la punta de la jeringa para dosificación oral del adaptador para el frasco, tirando suavemente hacia arriba. **Ojemda está listo para su administración.**

Administración con una jeringa oral

Una vez preparada la suspensión, coloque la punta de la jeringa para dosificación oral en el interior de la boca, con la punta tocando el interior de cualquiera de las mejillas, y empuje lentamente el medicamento hacia el interior de la boca presionando el émbolo.

No empuje el émbolo con fuerza, ya que podría provocar atragantamiento. Permita que el niño trague mientras le administra Ojemda.

Administración mediante sonda de alimentación

Utilice únicamente sondas de alimentación con un tamaño mínimo de 12 French. Lave la sonda de alimentación según las instrucciones del fabricante antes de administrar la suspensión. Utilice una jeringa ENFit para extraer la suspensión del frasco y, a continuación, dispense la suspensión en la sonda de alimentación con un adaptador ENFit. Por último, enjuague la sonda de alimentación después de la administración según las instrucciones del fabricante.

Si se necesitan 2 frascos para preparar la dosis requerida, repita los pasos 1 a 12 y administre el resto de la dosis inmediatamente. Asegúrese de administrar la dosis completa de Ojemda.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2025/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: DD mes YYYY

Fecha de la última renovación: DD mes YYYY

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de características del productos, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPS cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de confirmar la eficacia y seguridad de tovorafenib en el tratamiento de pacientes de 6 meses de edad o más con glioma pediátrico de bajo grado (LGG) que presenten una fusión BRAF o reordenamiento, o una mutación BRAF V600, el titular de la autorización de comercialización llevará a cabo y presentará el informe final del estudio de fase III aleatorizado, de grupos paralelos y dos grupos (FIREFLY-2) para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con tovorafenib frente a la quimioterapia estándar en pacientes con glioma pediátrico de bajo grado que presenten una alteración activadora del gen de fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF) que requiera terapia sistémica de primera línea.	30 de abril de 2032
El TAC generará datos adicionales de PK en pacientes pediátricos de menos de 2 años y presentará un modelo de PK actualizado incorporando esos datos, incluyendo una evaluación de la exposición sistémica y, si es necesario, recomendaciones de dosificación revisadas para este subgrupo de pacientes.	30 de abril de 2032

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ojemda 100 mg comprimidos recubiertos con película
tovorafenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tovorafenib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película
16 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
24 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/26/2025/001 16 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2025/002 20 comprimidos recubiertos con película
EU/1/26/2025/003 24 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ojemda 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ojemda 100 mg comprimidos
tovorafenib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ojemda 25 mg/ml polvo para suspensión oral
tovorafenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Tras la reconstitución, un frasco de suspensión oral proporciona 300 mg en 12 ml de tovorafenib a 25 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para suspensión oral.

Contiene 1 frasco, 1 adaptador para el frasco, 1 jeringa para dosificación oral.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Usar en los 15 minutos siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/26/2025/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ojemda 25 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE INCLUIRSE EN ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ojemda 25 mg/ml polvo para suspensión oral
tovorafenib

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tras la reconstitución, un frasco de suspensión oral proporciona 300 mg en 12 ml de tovorafenib a 25 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
Para un solo uso.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía oral.
Leer las instrucciones de uso antes de la reconstitución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP
Usar en los 15 minutos siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2025/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ojemda 100 mg comprimidos recubiertos con película tovorafenib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que su hijo pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o su hijo – pero en el prospecto sólo dirá “su hijo”.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ojemda y para qué se administra
2. Qué necesita saber antes de empezar a administrar Ojemda
3. Cómo administrar Ojemda
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ojemda
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ojemda y para qué se utiliza

Ojemda contiene el principio activo tovorafenib y pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la proteína quinasa.

Se utiliza en pacientes a partir de 6 meses para tratar el glioma de bajo grado pediátrico. Este es un tipo de tumor cerebral que se origina en las células gliales, las cuales brindan apoyo y protección a las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal. A los gliomas se les asigna un grado del 1 al 4, lo que indica qué tan agresivas son las células tumorales. Los grados 1 y 2 se consideran gliomas de bajo grado.

Ojemda se utiliza en pacientes a partir de los 6 meses de edad, cuyo tumor cerebral:

- tiene una anomalía en el gen BRAF (fusión o reordenamiento de BRAF, o mutación BRAF V600), y;
- ha reaparecido tras un tratamiento previo o no ha respondido al tratamiento previo.

El médico realizará una prueba para asegurarse de que Ojemda es adecuado para su hijo antes de iniciar el tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a dar Ojemda

No administre Ojemda

- si su hijo es alérgico a tovorafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo antes de empezar a administrar Ojemda. El médico necesita saber si su hijo:

- tiene **problemas de sangrado**. Ojemda puede causar problemas de sangrado, incluyendo **sangrado dentro del tumor**. El uso de medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos, como los anticoagulantes o la terapia antiagregante plaquetaria, puede aumentar el riesgo de estos problemas de sangrado durante el tratamiento con Ojemda. Si se producen problemas de sangrado, el médico puede interrumpir el tratamiento con Ojemda, reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo de forma permanente en función de la intensidad. Informe inmediatamente a su médico si su hijo desarrolla síntomas que incluyen:
 - sangrado de la nariz;
 - dolor de cabeza;
 - tos con sangre o coágulos de sangre;
 - vómitos de sangre o vómito con aspecto de granos de café;
 - heces rojas o negras que parezcan alquitrán;
 - confusión;
 - dificultad para hablar;
 - mareo;
 - sentir debilidad
- tiene **problemas cutáneos**. Ojemda puede causar erupción cutánea, incluyendo fotosensibilidad (una afección en que la piel se vuelve muy sensible a la luz solar u otras formas de luz ultravioleta y puede quemarse fácilmente). Debe intentar evitar que su hijo se exponga directamente al sol, ya que esto puede provocar reacciones cutáneas. Tome medidas de precaución como usar protección solar ($FPS \geq 50$), gafas de sol y/o ropa protectora durante el tratamiento con Ojemda. El médico puede interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o suspenderlo permanentemente en función de la intensidad de la reacción. Informe inmediatamente a su médico si su hijo desarrolla síntomas que incluyen:
 - lesiones elevadas en zonas decoloradas de la piel,
 - descamación, enrojecimiento o irritación de la piel;
 - ampollas;
 - erupción cutánea.

Qué revisará el médico de su hijo antes y durante el tratamiento

- A su hijo se le realizarán análisis de sangre para comprobar cómo está funcionando su hígado, antes de empezar el tratamiento, un mes después y de forma regular durante el tratamiento con Ojemda. Esto se debe a que Ojemda puede causar problemas en el hígado. Si esto ocurre, el médico puede interrumpir o suspender permanentemente el tratamiento o reducir la dosis.
- El médico controlará el crecimiento de su hijo antes de iniciar el tratamiento, de forma regular durante el tratamiento y una vez que este haya finalizado. Esto se debe a que Ojemda puede hacer que su hijo crezca a un ritmo más lento.

Niños menores de 6 meses

No se recomienda el uso de Ojemda en niños menores de 6 meses. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ojemda

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento antes de iniciar el tratamiento con Ojemda. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta médica.

Esto es muy importante, ya que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Ojemda o aumentar la probabilidad de que su hijo sufra efectos adversos. Ojemda también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos.

- Gemfibrozilo: un medicamento que se usa para tratar los niveles altos de colesterol y grasas en la sangre.
- Carbamazepina: un medicamento que se utiliza para controlar o detener las convulsiones.

- Tacrolimus: un medicamento que se usa para reducir las defensas del cuerpo (sistema inmunitario) o para evitar que el cuerpo rechace un órgano trasplantado.
- Anticonceptivos: si usted usa anticonceptivos orales hormonales, también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera que sea fiable (consulte la sección de Embarazo, lactancia y fertilidad).

Informe al médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando alguno de estos medicamentos (o si no está seguro). El médico puede decidir ajustar la dosis.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Aunque este medicamento se usará principalmente en niños pequeños, también puede utilizarse en pacientes mayores que tienen capacidad de concebir. Esta sección está dirigida a esas pacientes.

- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte al médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Ojemda podría dañar al feto.
- Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, consulte con el médico inmediatamente.

Los datos de estudios realizados en animales han demostrado que Ojemda puede causar daño al feto.

Si su hija se puede quedar embarazada, el médico realizará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Ojemda.

Anticoncepción

Si su hija pudiera quedarse embarazada, debe utilizar un método de control de natalidad (anticonceptivo) fiable durante el tratamiento con Ojemda y durante al menos 28 días después de la última dosis de Ojemda.

Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no funcionar durante el tratamiento con Ojemda. Por ello, mientras esté en tratamiento con Ojemda, necesita utilizar un método de barrera, no hormonal eficaz (p.ej. preservativos) para evitar el riesgo de embarazo. Consulte al médico o enfermero.

Si su hijo varón puede concebir un hijo, debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con Ojemda y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis de Ojemda.

Lactancia

Se desconoce si Ojemda puede pasar a la leche materna. Su hija no debe amamantar durante el tratamiento y durante las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. Consulte al médico sobre la mejor forma de alimentar al bebé durante este período.

Fertilidad

Se desconocen los efectos de Ojemda sobre la fertilidad. Este medicamento es posible que afecte a la fertilidad de hombres y mujeres y los efectos puede que no sean reversibles. Debe hablar con el médico de su hijo sobre las opciones para mejorar las posibilidades de que su hijo pueda tener descendencia en el futuro.

Conducción y uso de máquinas

Ojemda puede producir efectos adversos que pueden afectar a la capacidad de su hijo para conducir, montar en bicicleta/moto, utilizar máquinas o participar en otras actividades que requieran estar alerta. Si su hijo tiene problemas de visión o se siente cansado o débil, o si siente que le falta energía, debería evitar este tipo de actividades.

La descripción de los efectos adversos puede encontrarse en la sección 4.

Si no está seguro, consulte al médico, farmacéutico o enfermero. La capacidad de su hijo para realizar este tipo de actividades también puede verse afectada por su propia enfermedad, síntomas o tratamiento.

Ojemda contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 100 mg, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo administrar Ojemda

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto administrar

El médico decidirá la dosis correcta de Ojemda basándose en la superficie corporal de su hijo, incluyendo su peso y altura.

El médico decidirá si su hijo necesita tomar una dosis menor según si presenta efectos adversos. El tratamiento continuará mientras su hijo se beneficie de él y no aparezcan efectos secundarios que no se puedan tolerar.

Cómo administrarlo

Su hijo debe tragar los comprimidos enteros con agua. Los comprimidos no deben ser masticados, cortados, ni triturados. Si su hijo no puede tragar los comprimidos, Ojemda también está disponible en polvo para preparar una suspensión oral.

Administrar Ojemda una vez a la semana con o sin comida.

Si administra más Ojemda del que debe

Si administra demasiado Ojemda, **contacte con el médico, farmacéutico o enfermero**. Si fuera posible, muestre el envase de Ojemda con el prospecto.

Si olvidó administrar Ojemda

- Si ha olvidado la dosis semanal de Ojemda y han transcurrido 3 días o menos, administre la dosis tan pronto como se acuerde. Administre la siguiente dosis a su hijo en el próximo día programado regularmente.
- Si ha olvidado la dosis semanal de Ojemda y han transcurrido más de 3 días, omítala y administre la siguiente dosis a su hijo en el próximo día programado regularmente.

Si su hijo vomita después de tomar Ojemda

Si su hijo vomita inmediatamente después de tomar Ojemda, administre la dosis nuevamente a su hijo. Si no está seguro de si debería administrar otra dosis, contacte con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ojemda

Administre Ojemda durante el tiempo que el médico le ha indicado. No interrumpa el tratamiento a menos que así se lo indique el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de administrar este medicamento y busque atención médica urgente si su hijo tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Sangrado intenso, como sangrado de la nariz que no se detiene.
- Signos de sangrado tumoral, como hormigueo repentino, debilidad, entumecimiento o dolor de cabeza repentino y severo, náuseas o vómitos, confusión o dificultad para hablar.

- Erupción cutánea, erupción similar al acné, descamación, enrojecimiento o irritación de la piel, protuberancias o pápulas diminutas, ampollas. Estos pueden ser signos de erupciones cutáneas graves.
- Quemaduras solares tras la exposición al sol. Se recomienda tomar medidas de precaución contra la exposición a la luz, como el uso de protector solar ($\text{FPS} \geq 50$), gafas de sol, y/o ropa protectora.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Cambios de color del cabello
- Cansancio (fatiga)
- Niveles bajos de glóbulos rojos, que pueden causar cansancio y piel pálida (anemia)
- Aumento de los niveles de enzimas (aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre): esta es una sustancia que se libera en la sangre cuando hay algún daño en los músculos.
- Sentirse mal (vómitos)
- Niveles bajos de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Fiebre (pirexia)
- Crecimiento lento (retraso en el crecimiento)
- Acné
- Aumento de los niveles de enzimas en el hígado de su hijo (aumento de la aspartato aminotransferasa)
- Aumento de los niveles de enzimas (aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre), esto puede indicar que su hijo tiene algún tipo de daño en los tejidos del cuerpo.
- Malestar (náuseas)
- Estreñimiento
- Infección de nariz y garganta (infección de las vías respiratorias superiores)
- Hinchazón (edema)
- Infección debajo de la uña (paroniquia)
- Disminución del apetito
- Dolor de barriga (dolor abdominal)
- Niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia)
- Inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis)
- Picor en la piel (prurito)
- Diarrea
- Pérdida de peso (disminución de peso)
- Aumento de los niveles de enzimas en el hígado de su hijo (aumento de la alanina aminotransferasa)
- Dolor en piernas y brazos (dolor en las extremidades)
- Cambios en el color de la piel (decoloración de la piel)
- Caída del cabello (alopecia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Disminución del recuento de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos
- Aumento de los niveles de un producto de la degradación de los glóbulos rojos (aumento de la bilirrubina en sangre)
- Niveles bajos de albúmina en la sangre (hypoalbuminemia)
- Niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Infección viral
- Disminución del recuento de glóbulos blancos
- Enrojecimiento de la piel (sofoco)

Frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Aumento del recuento de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos

- Inflamación de los bordes de los párpados (blefaritis)
- Ojo seco

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ojemda

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilizar este medicamento si ve que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ojemda

- El principio activo es tovorafenib. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tovorafenib.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: sílice coloidal anhidra, copovidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

Recubrimiento con película: hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ojemda 100 mg comprimidos son comprimidos recubiertos con película de color naranja, de forma ovalada, marcados con “100” en una de las caras y “D101” en la cara opuesta. Se suministran en blísteres de 4, 5 o 6 comprimidos recubiertos con película.

Cada caja contiene 16, 20 o 24 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Francia

Responsable de la fabricación

Ipsen Pharma Biotech

Parc d'Activites Du Plateau De Signes,
Chemin Departemental 402
Signes 83870
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Fecha de la última revisión de este prospecto MM/AAAA

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Prospecto: información para el paciente

Ojemda 25 mg/ml polvo para suspensión oral tovorafenib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que su hijo pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o su hijo – pero en el prospecto sólo dirá “su hijo”.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ojemda y para qué se administra
2. Qué necesita saber antes de empezar a administrar Ojemda
3. Cómo administrar Ojemda
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ojemda
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ojemda y para qué se utiliza

Ojemda contiene el principio activo tovorafenib y pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la proteína quinasa.

Se utiliza en pacientes a partir de 6 meses para tratar el glioma de bajo grado pediátrico. Este es un tipo de tumor cerebral que se origina en las células gliales, las cuales brindan apoyo y protección a las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal. A los gliomas se les asigna un grado del 1 al 4, lo que indica qué tan agresivas son las células tumorales. Los grados 1 y 2 se consideran gliomas de bajo grado.

Ojemda se utiliza en pacientes a partir de los 6 meses de edad, cuyo tumor cerebral:

- tiene una anomalía en el gen BRAF (fusión o reordenamiento de BRAF, o mutación BRAF V600), y;
- ha reaparecido tras un tratamiento previo o no ha respondido al tratamiento previo.

El médico realizará una prueba para asegurarse de que Ojemda es adecuado para su hijo antes de iniciar el tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a dar Ojemda

No administre Ojemda

- si su hijo es alérgico al tovorafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo antes de empezar a dar Ojemda. El médico necesita saber si su hijo:

- tiene **problemas de sangrado**. Ojemda puede causar problemas de sangrado, incluyendo **sangrado dentro del tumor**. El uso de medicamentos que evitan la formación de coágulos sanguíneos, como los anticoagulantes o la terapia antiagregante plaquetaria, puede aumentar el riesgo de estos problemas de sangrado durante el tratamiento con Ojemda. Si se producen problemas de sangrado, el médico puede interrumpir el tratamiento con Ojemda, reanudarlo con una dosis reducida o suspenderlo de forma permanente en función de la intensidad. Informe inmediatamente a su médico si su hijo desarrolla síntomas que incluyen:
 - sangrado de la nariz;
 - dolor de cabeza;
 - tos con sangre o coágulos de sangre;
 - vómitos de sangre o vómito con aspecto de granos de café;
 - heces rojas o negras que parezcan alquitrán;
 - confusión;
 - dificultad para hablar;
 - mareo;
 - sentir debilidad
- tiene **problemas cutáneos**. Ojemda puede causar erupción cutánea, incluyendo fotosensibilidad (una afección en que la piel se vuelve muy sensible a la luz solar u otras formas de luz ultravioleta y puede quemarse fácilmente). Debe intentar evitar que su hijo se exponga directamente al sol, ya que esto puede provocar reacciones cutáneas. Tome medidas de precaución como usar protección solar ($FPS \geq 50$), gafas de sol y/o ropa protectora durante el tratamiento con Ojemda. El médico puede interrumpir el tratamiento, reducir la dosis o suspenderlo permanentemente en función de la intensidad de la reacción. Informe inmediatamente a su médico si su hijo desarrolla síntomas que incluyen:
 - lesiones elevadas en zonas decoloradas de la piel,
 - descamación, enrojecimiento o irritación de la piel;
 - ampollas;
 - erupción cutánea.

Qué revisará el médico de su hijo antes y durante el tratamiento

- A su hijo se le realizarán análisis de sangre para comprobar cómo está funcionando su hígado, antes de empezar el tratamiento, un mes después y de forma regular durante el tratamiento con Ojemda. Esto se debe a que Ojemda puede causar problemas en el hígado. Si esto ocurre, el médico puede interrumpir o suspender permanentemente el tratamiento o reducir la dosis.
- El médico controlará el crecimiento de su hijo antes de iniciar el tratamiento, de forma regular durante el tratamiento y una vez que este haya finalizado. Esto se debe a que Ojemda puede hacer que su hijo crezca a un ritmo más lento.

Niños menores de 6 meses

No se recomienda el uso de Ojemda en niños menores de 6 meses. No se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ojemda

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento antes de iniciar el tratamiento con Ojemda. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta médica.

Esto es muy importante, ya que algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Ojemda o aumentar la probabilidad de que su hijo sufra efectos adversos. Ojemda también puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos.

- Gemfibrozilo: un medicamento que se usa para tratar los niveles altos de colesterol y grasas en la sangre.
- Carbamazepina: un medicamento que se utiliza para controlar o detener las convulsiones.

- Tacrolimus: un medicamento que se usa para reducir las defensas del cuerpo (sistema inmunitario) o para evitar que el cuerpo rechace un órgano trasplantado.
- Anticonceptivos: si usted usa anticonceptivos orales hormonales, también debe utilizar un método anticonceptivo de barrera que sea fiable (consulte la sección de Embarazo, lactancia y fertilidad).

Informe al médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando alguno de estos medicamentos (o si no está seguro). El médico puede decidir ajustar la dosis.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Aunque este medicamento se usará principalmente en niños pequeños, también puede utilizarse en pacientes mayores que tienen capacidad de concebir. Esta sección está dirigida a esas pacientes.

- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte al médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Ojemda podría dañar al feto.
- Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, consulte con el médico inmediatamente.

Los datos de estudios realizados en animales han demostrado que Ojemda puede causar daño al feto.

Si su hija se puede quedar embarazada, el médico realizará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Ojemda.

Anticoncepción

Si su hija pudiera quedarse embarazada, debe utilizar un método de control de natalidad (anticonceptivo) fiable durante el tratamiento con Ojemda y durante al menos 28 días después de la última dosis de Ojemda.

Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no funcionar durante el tratamiento con Ojemda. Por ello, mientras esté en tratamiento con Ojemda, necesita utilizar un método de barrera no hormonal eficaz (p.ej. preservativos) para evitar el riesgo de embarazo. Pida consejo al médico o enfermero.

Si su hijo varón puede concebir un hijo, debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con Ojemda y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis de Ojemda.

Lactancia

Se desconoce si Ojemda puede pasar a la leche materna. Su hija no debe amamantar durante el tratamiento y durante las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. Consulte al médico sobre la mejor forma de alimentar al bebé durante este período.

Fertilidad

Se desconocen los efectos de Ojemda sobre la fertilidad. Este medicamento es posible que afecte a la fertilidad de hombres y mujeres y los efectos puede que no sean reversibles. Debe hablar con el médico de su hijo sobre las opciones para mejorar las posibilidades de que su hijo pueda tener descendencia en el futuro.

Conducción y uso de máquinas

Ojemda puede producir efectos adversos que pueden afectar a la capacidad de su hijo para conducir, montar en bicicleta/moto, utilizar máquinas o participar en otras actividades que requieran estar alerta. Si su hijo tiene problemas de visión o se siente cansado o débil, o si siente que le falta energía, debería evitar este tipo de actividades.

La descripción de los efectos adversos puede encontrarse en la sección 4.

Si no está seguro, consulte al médico, farmacéutico o enfermero. La capacidad de su hijo para realizar este tipo de actividades también puede verse afectada por su propia enfermedad, síntomas o tratamiento.

Ojemda contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por frasco de polvo para suspensión oral, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo administrar Ojemda

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto administrar

El médico decidirá la dosis correcta de Ojemda basándose en la superficie corporal de su hijo, incluyendo su peso y altura.

El médico decidirá si su hijo necesita tomar una dosis menor según si presenta efectos adversos.

El tratamiento continuará mientras su hijo se beneficie de él y no aparezcan efectos secundarios que no se puedan tolerar.

Cómo administrarlo

Asegúrese de leer las Instrucciones de Uso al final de este prospecto para obtener detalles sobre cómo preparar y administrar el polvo para suspensión oral.

Administrar Ojemda una vez a la semana con o sin comida.

Si administra más Ojemda del que debe

Si administra demasiado Ojemda, **contacte con el médico, farmacéutico o enfermero**. Si fuera posible, muestre el envase de Ojemda con el prospecto.

Si olvidó administrar Ojemda

- Si ha olvidado la dosis semanal de Ojemda y han transcurrido 3 días o menos, administre la dosis tan pronto como se acuerde. Administre la siguiente dosis a su hijo en el próximo día programado regularmente.
- Si ha olvidado la dosis semanal de Ojemda y han transcurrido más de 3 días, omítala y administre la siguiente dosis a su hijo en el próximo día programado regularmente.

Si su hijo vomita después de tomar Ojemda

Si su hijo vomita inmediatamente después de tomar Ojemda, administre la dosis nuevamente a su hijo. Si no está seguro de si debería administrar otra dosis, contacte con su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ojemda

Administre Ojemda durante el tiempo que el médico le ha indicado. No interrumpa el tratamiento a menos que así se lo indique el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de administrar este medicamento y busque atención médica urgente si su hijo tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Sangrado intenso, como sangrado de la nariz que no se detiene.

- Signos de sangrado tumoral, como hormigueo repentino, debilidad, entumecimiento o dolor de cabeza repentino y severo, náuseas o vómitos, confusión o dificultad para hablar.
- Erupción cutánea, erupción similar al acné, descamación, enrojecimiento o irritación de la piel, protuberancias o pápulas diminutas, ampollas. Estos pueden ser signos de erupciones cutáneas graves.
- Quemaduras solares tras la exposición al sol. Se recomienda tomar medidas de precaución contra la exposición a la luz, como el uso de protector solar ($FPS \geq 50$), gafas de sol, y/o ropa protectora.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Cambios de color del cabello
- Cansancio (fatiga)
- Niveles bajos de glóbulos rojos, que pueden causar cansancio y piel pálida (anemia)
- Aumento de los niveles de enzimas (aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre): esta es una sustancia que se libera en la sangre cuando hay algún daño en los músculos.
- Sentirse mal (vómitos)
- Niveles bajos de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- Dolor de cabeza
- Piel seca
- Fiebre (pirexia)
- Crecimiento lento (retraso en el crecimiento)
- Acné
- Aumento de los niveles de enzimas en el hígado de su hijo (aumento de la aspartato aminotransferasa)
- Aumento de los niveles de enzimas (aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre), esto puede indicar que su hijo tiene algún tipo de daño en los tejidos del cuerpo.
- Malestar (náuseas)
- Estreñimiento
- Infección de nariz y garganta (infección de las vías respiratorias superiores)
- Hinchazón (edema)
- Infección debajo de la uña (paroniquia)
- Disminución del apetito
- Dolor de barriga (dolor abdominal)
- Niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia)
- Inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis)
- Picor en la piel (prurito)
- Diarrea
- Pérdida de peso (disminución de peso)
- Aumento de los niveles de enzimas en el hígado de su hijo (aumento de la alanina aminotransferasa)
- Dolor en piernas y brazos (dolor en las extremidades)
- Cambios en el color de la piel (decoloración de la piel)
- Caída del cabello (alopecia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Disminución del recuento de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos
- Aumento de los niveles de un producto de la degradación de los glóbulos rojos (aumento de la bilirrubina en sangre)
- Niveles bajos de albúmina en la sangre (hipoalbuminemia)
- Niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia)
- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Infección viral
- Disminución del recuento de glóbulos blancos
- Enrojecimiento de la piel (sofoco)

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Aumento del recuento de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos
- Inflamación de los bordes de los párpados (blefaritis)
- Ojo seco

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ojemda

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. La suspensión debe utilizarse durante los 15 minutos siguientes a la reconstitución.

No utilizar este medicamento si el precinto de seguridad bajo el tapón del frasco está roto o ausente.

No utilizar este medicamento si ve que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ojemda

- El principio activo es tovorafenib. Un frasco contiene 300 mg de tovorafenib. Tras la reconstitución, un frasco de suspensión oral proporciona 12 ml de tovorafenib a una concentración de 25 mg/ml.
- Los demás componentes son:
Copolvidona, celulosa microcristalina, manitol (E421), laurilsulfato de sodio, simeticona, maltodextrina, sílice coloidal anhidra, polvo de sucralosa, aroma artificial de fresa (contiene maltodextrina, triacetina, aroma artificial).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por frasco; es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ojemda polvo para suspensión oral 25 mg/ml es un polvo blanco a blanquecino en un frasco de vidrio transparente, co-ensado con un adaptador de presión para el frasco y una jeringa para dosificación oral de 20 ml.

Cada ml de Ojemda polvo para suspensión oral reconstituido con aroma de fresa contiene 25 mg de tovorafenib. Tras la reconstitución, un frasco de suspensión oral proporciona 300 mg en 12 ml de tovorafenib a 25 mg/ml.

Titular de la autorización de comercialización

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 París
Francia

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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**Slovenská republika**

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

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

Ireland

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

MM/AAAA

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

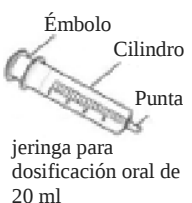
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

INSTRUCCIONES DE USO

Lea el prospecto primero antes de leer estas Instrucciones de Uso.

Estas Instrucciones de Uso contienen información importante sobre cómo preparar, medir y administrar una dosis de Ojemda 25 mg/ml polvo para suspensión oral.

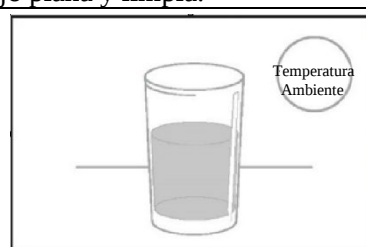
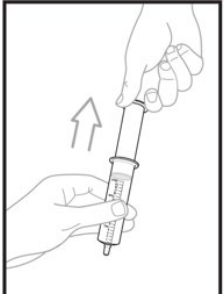
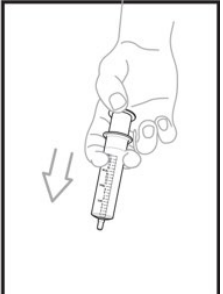
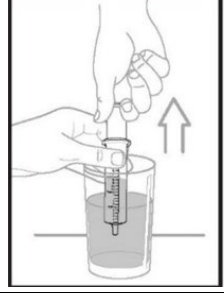
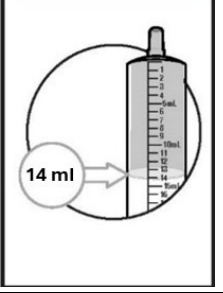
- Lea estas Instrucciones de Uso detenidamente antes de preparar, medir y administrar una dosis de Ojemda por primera vez, y cada vez que reciba una reposición, ya que puede haber información nueva. Esta información no sustituye la consulta con el médico sobre el tratamiento médico o el estado de salud de su hijo.
- El médico o farmacéutico debe enseñarle cómo preparar, medir y administrar una dosis de Ojemda correctamente. Consulte con el médico o farmacéutico si tiene preguntas.
- Administre Ojemda exactamente como le indique el médico.
- Recibirá Ojemda en una caja que contiene un frasco con polvo, una jeringa para dosificación oral de 20 ml, y un adaptador para el frasco. Contacte con su médico o farmacéutico si no dispone de uno o más de estos elementos.
- El frasco está hecho de vidrio. No utilice el frasco si está roto o dañado. No use Ojemda si el precinto de seguridad bajo el tapón está roto o ausente. Contacte al médico o farmacéutico para obtener un frasco nuevo.
- No use Ojemda después de la fecha de caducidad que figura en el frasco y la caja, después de EXP. Contacte a su farmacéutico si la fecha de caducidad ha pasado.
- Utilice solo agua a temperatura ambiente para preparar Ojemda.
- Cada dosis **debe administrarse dentro de los 15 minutos posteriores** a la preparación del medicamento.
- Cada frasco, adaptador para el frasco y jeringa de Ojemda son **para un solo uso**.
- Mantenga el frasco, adaptador para el frasco y jeringa fuera del alcance de los niños.

Prepare los siguientes suministros:	
Incluido en la caja:   	No incluido en la caja: • 1 vaso vacío limpio • agua a temperatura ambiente (15 a 30 °C) • jeringa ENFit y adaptador ENFit (en caso de tomar o administrar Ojemda polvo para suspensión oral a través de una sonda de alimentación)

Utilice siempre la jeringa para dosificación oral proporcionada para asegurarse de medir correctamente la dosis prescrita. La jeringa para dosificación oral de 20 ml está marcada para ayudarle a medir correctamente la dosis prescrita de Ojemda. El cilindro de la jeringa para dosificación oral tiene marcas en mililitros (ml).

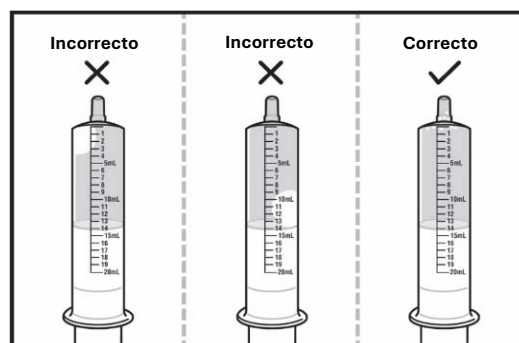
Nota: La dosis prescrita de Ojemda puede requerir la preparación de 2 frascos de polvo. Si se requieren 2 frascos:

- o siempre agregue exactamente 14 ml de agua a temperatura ambiente a cada frasco, y
- o prepare y administre la dosis de Ojemda del primer frasco, y luego repita los mismos pasos para preparar y administrar la dosis de Ojemda del segundo frasco.
- Ojemda puede administrarse por vía oral usando la jeringa para dosificación oral de 20 ml, o a través de una sonda de alimentación con un tamaño **mínimo** de 12 French utilizando una jeringa ENFit.
 - Si va a administrar Ojemda **por vía oral**, siga la sección A, **Pasos 1 al 19**.
 - Si va a administrar Ojemda **por sonda de alimentación**, siga la sección B, **Pasos 20 al 25**.

SECCIÓN A: ADMINISTRACIÓN CON JERINGA POR VÍA ORAL	
Paso 1: Lave y seque sus manos antes de preparar, medir y administrar una dosis de Ojemda.	
Paso 2: Coloque los suministros en una superficie de trabajo plana y limpia.	
Paso 3: Llene un vaso a la mitad con agua a temperatura ambiente (15 a 30 °C). No use agua fría.	
Paso 4: Elimine el aire de la jeringa para dosificación oral. Tire del émbolo hacia afuera de la jeringa para dosificación oral hasta el tope y a continuación vuelva a empujarlo hacia el fondo de la jeringa hasta el tope. Esto ayudará a eliminar todo el aire del interior.	 
Step 5: Coloque la punta de la jeringa para dosificación oral en el agua. Tire del émbolo hacia arriba para aspirar agua en la jeringa para dosificación oral hasta la marca de 14 ml.	 

Step 6: Retire la jeringa para dosificación oral del vaso. Coloque la punta de la jeringa para dosificación oral hacia arriba y verifique que no haya burbujas de aire. Si aparecen burbujas de aire grandes en la jeringa para dosificación oral, expulse el agua de nuevo en el vaso y luego tire del émbolo nuevamente para aspirar el agua hasta la marca de 14 ml.

Repita el Paso 6 hasta que no queden burbujas de aire grandes. La presencia de burbujas de aire pequeñas es aceptable. Deje la jeringa para dosificación oral a un lado.



Paso 7: Abra el frasco con polvo presionando firmemente el tapón hacia abajo y girándolo hacia la izquierda (en sentido antihorario).

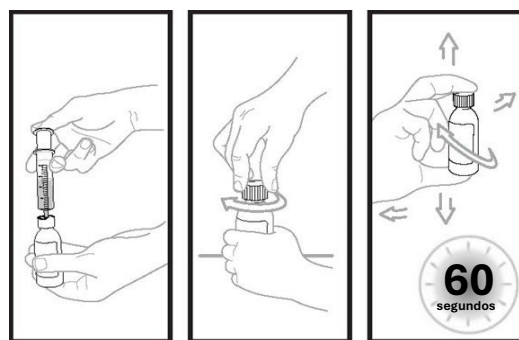
- No deseche el tapón
- Retire el precinto de seguridad

No use el frasco con polvo si el precinto de seguridad bajo el tapón está roto o ausente. Consulte con el médico o farmacéutico si el precinto de seguridad está roto.



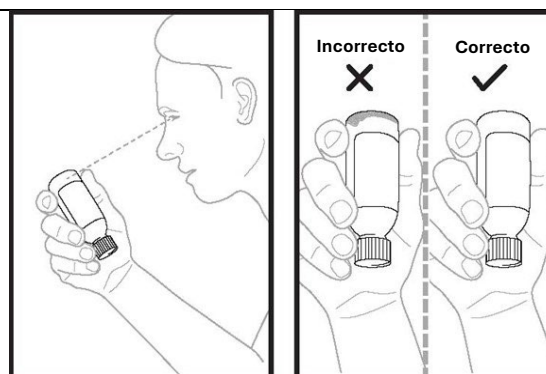
Paso 8: Inserte la punta de la jeringa para dosificación oral en el orificio del frasco. Empuje hacia abajo el émbolo e inyecte exactamente 14 ml de agua en el frasco.

- Retire la punta de la jeringa para dosificación oral vacía del frasco y déjela a un lado.
- Inmediatamente, coloque de nuevo el tapón en el frasco presionando mientras gira el tapón hacia la derecha (en sentido horario).
- Agite bien el frasco durante 60 segundos en todas las direcciones.



Paso 9: Ponga el frasco boca abajo para verificar si hay polvo adherido en el interior del frasco.

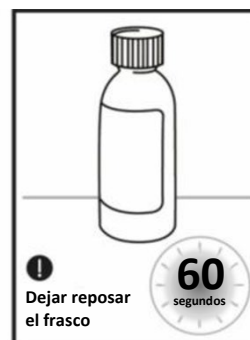
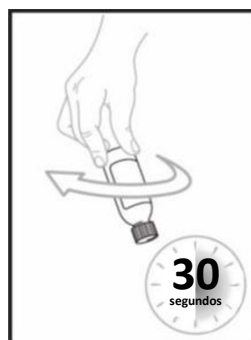
- Si aún ve polvo en el frasco, continúe agitando el frasco por otros 15 segundos hasta que ya no vea el polvo dentro del frasco.
- No agite el frasco durante más de 2 minutos en total.
- Verifique el frasco para asegurarse de que ya no sea visible nada de polvo.
- Si aún ve polvo en el frasco, contacte a su médico o farmacéutico y solicite un frasco nuevo.



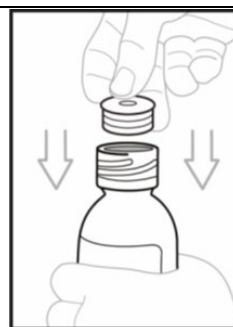
Paso 10: Vuelva a poner el frasco boca abajo y agítelo suavemente en círculos durante 30 segundos.

- Coloque el frasco sobre una superficie plana y limpia.
- Retire el tapón y compruebe que no haya sólidos adheridos al cuello del frasco.
- Si ve sólidos en el cuello del frasco vuelva a taparlo, póngalo boca abajo y agítelo suavemente durante 15 segundos más.
- Deje reposar el frasco durante 60 segundos para que se asiente la mayor parte de la espuma.

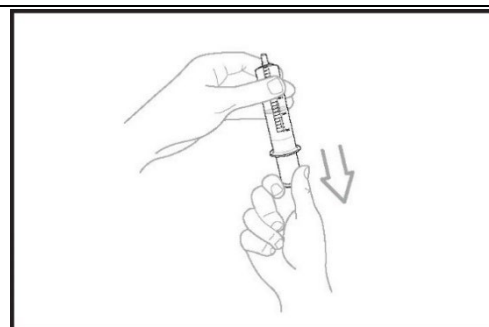
Nota: La espuma en el frasco reducirá la cantidad de Ojemda para suspensión oral.



Paso 11: Abra el frasco presionando firmemente el tapón y girándolo hacia la izquierda (en sentido antihorario). **No** tire el tapón. Inserte firmemente el adaptador para el frasco en el frasco, presionándolo con fuerza sobre la parte superior del frasco. El borde superior del adaptador del frasco debe quedar nivelado con la parte superior del frasco. **No** retire el adaptador para el frasco una vez que haya sido insertado en el mismo.

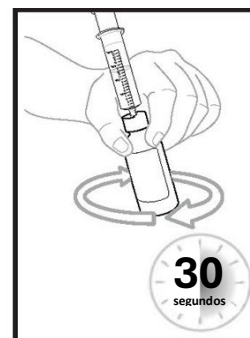
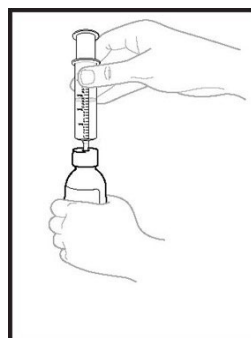


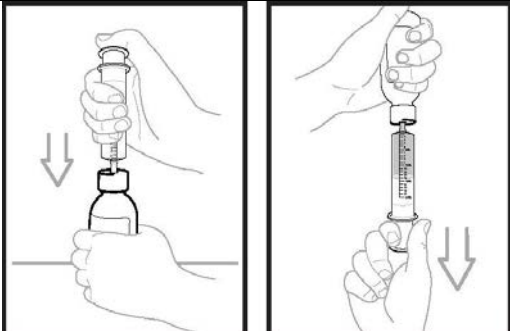
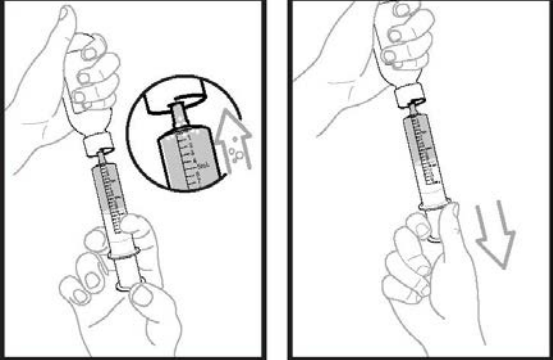
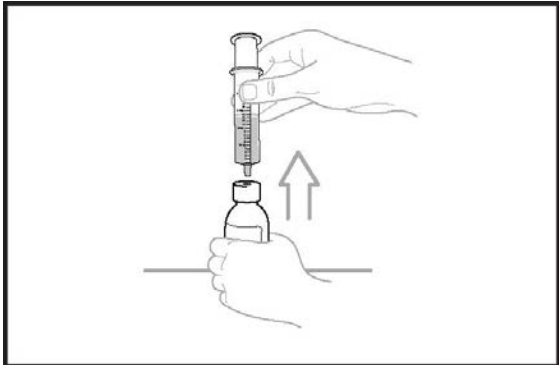
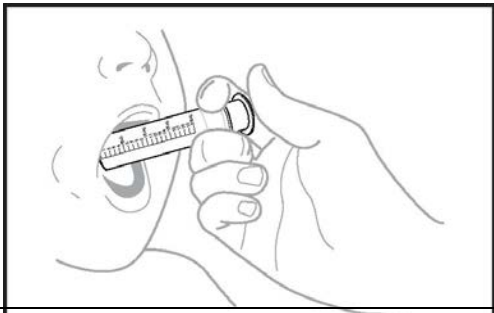
Paso 12: Compruebe la dosis en mililitros (ml) prescrita por su médico. Vuelva a coger la jeringa para dosificación oral. Cada marca de la jeringa para dosificación oral equivale a 1 ml. aspire aire con la jeringa para dosificación oral tirando del émbolo hasta la dosis prescrita. Por ejemplo, si la dosis prescrita es de 12 ml, deberá aspirar con la jeringa para dosificación oral, tirando del émbolo hasta la marca de 12 ml.



Paso 13: Introduzca la punta de la jeringa para dosificación oral en el adaptador para el frasco.

- La punta de la jeringa para dosificación oral debe encajar perfectamente en el orificio del adaptador para el frasco.
- Mantenga la jeringa para dosificación oral conectada al frasco. Con la jeringa colocada y sujetando el frasco por el punto de unión entre la jeringa y el adaptador, agite la suspensión oral con movimientos circulares durante 30 segundos.



Paso 14: Inyecte el aire de la jeringa para dosificación oral en el frasco. Mantenga la jeringa para dosificación oral en su sitio y dé la vuelta al frasco. Para medir la dosis prescrita, mantenga la punta de la jeringa para dosificación oral hacia arriba y tire del émbolo hacia abajo hasta que la parte superior del émbolo coincida con la dosis prescrita en mililitros.	
Paso 15: Mientras la jeringa aún esté en el frasco, elimine las burbujas de aire de la jeringa para dosificación oral, empujando suavemente Ojemda hacia el interior del frasco y luego tirando del émbolo hacia abajo nuevamente para extraer la dosis prescrita. Repita el Paso 15 hasta que vea que quedan pocas o ninguna burbuja de aire, o en caso de que haya extraído una dosis incorrecta en la jeringa para dosificación oral. Nota: Utilice solo hasta 12 ml de Ojemda de cada frasco preparado. • Si la dosis prescrita es superior a 12 ml (300 mg), divida la dosis lo más equitativamente posible entre cada frasco preparado. • Por ejemplo, si la dosis es de 13 ml, extraiga 6 ml del primer frasco preparado y 7 ml del segundo frasco preparado.	
Paso 16: Deje la punta de la jeringa para dosificación oral en el adaptador para el frasco y coloque con cuidado el frasco en posición vertical. Vuelva a colocar el frasco sobre una superficie plana. Retire lentamente la punta de la jeringa para dosificación oral del adaptador para el frasco tirando suavemente hacia arriba. No sujete la jeringa para dosificación oral por el émbolo, ya que éste podría salirse.	
Paso 17: Compruebe de nuevo que la parte superior del émbolo de la jeringa para dosificación oral se encuentra en la marca de la dosis en ml prescrita. Si no tiene la dosis correcta en ml prescrita, repita los Pasos 15 a 17. Si va a administrar una dosis de Ojemda por vía oral, continúe con el Paso 18. Si va a administrar una dosis de Ojemda a través de una sonda de alimentación, vaya a la Sección B. Ojemda debe administrarse dentro de los 15 minutos siguientes a la preparación para su uso.	
Paso 18: Su hijo debe sentarse erguido para tomar o administrarle una dosis de Ojemda. Coloque la punta de la jeringa para dosificación oral hacia el interior de la mejilla dentro de la boca. • Empuje lentamente el medicamento hacia la boca presionando el émbolo. • No empuje el émbolo con fuerza. Esto podría provocar atragantamiento.	

• Deje que el niño trague mientras le administra Ojemda. Su hijo puede beber líquidos inmediatamente después de tragar Ojemda. • Asegúrese de administrar la dosis completa de Ojemda. • Si se necesitan 2 frascos de Ojemda para preparar la dosis prescrita, repita la Sección A, Pasos 1 a 18, para el segundo frasco. • Deseche la suspensión oral de Ojemda preparada si no se administra en un plazo de 15 minutos.	
Paso 19: Consulte la Sección C para obtener instrucciones sobre “ Cómo desechar los frascos usados, caducados o sin usar de Ojemda y las jeringas para dosificación oral ”	

SECCIÓN B: ADMINISTRACIÓN VÍA SONDA DE ALIMENTACIÓN
Antes de administrar una dosis de Ojemda para suspensión oral a través de una sonda de alimentación, lea la siguiente información y consulte con el médico del niño antes de continuar con el PASO 20: • Ojemda puede administrarse a través de una sonda de alimentación, según las indicaciones del médico. • Utilice únicamente una sonda de alimentación con un tamaño mínimo de 12 French. • Utilice siempre la jeringa para dosificación oral de 20 ml (incluida en la caja) para preparar cada dosis de Ojemda en el frasco. • Utilice siempre una jeringa ENFit de 20 ml y un adaptador ENFIT (ninguno de los cuales está incluido en la caja) para medir y administrar cada dosis de Ojemda a través de la sonda de alimentación.
Paso 20: Lave la sonda de alimentación según las instrucciones del fabricante antes de administrar una dosis de Ojemda.
Paso 21: Siga los Pasos 1 a 11 de la Sección A para preparar Ojemda utilizando la jeringa para dosificación oral de 20 ml. A continuación, siga los Pasos 12 a 17 de la Sección A para extraer la dosis de Ojemda de su hijo utilizando la jeringa ENFit y el adaptador ENFit.
Paso 22: Conecte la jeringa ENFit de 20 ml que contiene Ojemda al tubo de alimentación.
Paso 23: Aplique una presión constante al émbolo para administrar toda la dosis de Ojemda a través del tubo de alimentación.
Paso 24: Lave la sonda de alimentación después de administrar cada dosis de Ojemda según las instrucciones del fabricante. Si se necesitan 2 frascos, repita el Paso 21 y administre el resto de la dosis inmediatamente.
Paso 25: Vaya a la Sección C para obtener instrucciones sobre “ Cómo desechar los frascos de Ojemda usados, caducados o sin usar, y las jeringas para dosificación oral ”

Sección C: Cómo desechar los frascos usados, caducados o sin usar de Ojemda y las jeringas para dosificación oral
No deseche ningún medicamento en las aguas residuales ni en la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

ANEXO IV
CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización condicional**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización condicional, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.