

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ojemda 100 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tovorafénib.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés pelliculés ovales (16 mm de longueur et 9 mm de largeur), de couleur orange, portant l'inscription "100" sur une face et "D101" sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ojemda est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou d'une mutation BRAF V600, qui ont progressé après un ou plusieurs traitements systémiques antérieurs (pour la sélection des patients sur la base des biomarqueurs, voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le tovorafénib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Sélection des patients

Avant de prendre le tovorafénib, les patients doivent avoir la confirmation de la présence d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou de la mutation BRAF V600, évalué par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) portant le marquage CE et destiné à cet usage. Si le DMDIV marqué CE n'est pas disponible, la confirmation de la fusion ou du réarrangement BRAF ou de la mutation BRAF V600 doit être déterminée par un autre test validé.

Posologie

La dose recommandée de tovorafénib en fonction de la surface corporelle est de 380 mg/m² une fois par semaine. La dose maximale recommandée est de 600 mg une fois par semaine (voir tableau 1). Ojemda peut être administré sous forme de comprimé à libération immédiate (voir tableau 1) ou de suspension buvable (voir le résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable).

La dose recommandée pour les patients dont la surface corporelle est inférieure à 0,3 m² n'a pas été établie.

Tableau 1 : Dose recommandée en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle	Dose recommandée (une fois par semaine)
0,30-0,89 m ²	Voir le résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib, poudre pour suspension buvable
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Durée du traitement

Le traitement par le tovorafénib doit être poursuivi une fois par semaine jusqu'à la progression de la maladie, la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli ou retard d'administration de dose

Si une dose a été oubliée depuis 3 jours ou moins, la dose oubliée doit être prise dès que possible, et la dose suivante doit être prise le jour habituellement prévu.

Si une dose a été oubliée depuis plus de 3 jours, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise le jour habituellement prévu.

Un délai minimum d'au moins 4 jours doit être respecté entre chaque prise.

Vomissements

Si des vomissements surviennent immédiatement après la prise d'une dose, celle-ci doit être répétée.

Adaptation posologique

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire du traitement ou un arrêt du traitement.

Les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables pour les comprimés de tovorafénib sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Surface corporelle	Première réduction de dose	Deuxième réduction de dose
0,30-1,12 m ²	Administrer la suspension buvable une fois par semaine (voir résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib, poudre pour suspension buvable)	Administrer la suspension buvable une fois par semaine (voir résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib, poudre pour suspension buvable)
1,13-1,39 m ²	400 mg une fois par semaine	Administrer la suspension buvable une fois par semaine (voir résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib, poudre pour suspension buvable)
≥ 1,40 m ²	500 mg une fois par semaine	400 mg une fois par semaine

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables du tovorafénib figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Adaptation posologique ^b
<i>Hémorragie et hémorragie intratumorale</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 intolérable • Grade 3 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Adaptation posologique ^b
<ul style="list-style-type: none"> Première survenue d'un grade 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Récurrence d'un grade 4 	Arrêt définitif du traitement.
<i>Toxicité cutanée, incluant la photosensibilité</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 intolérable Grade 3 ou 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<i>Evénements hépatiques</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 ASAT ou ALAT Grade 3 bilirubine 	Suspendre le traitement. En cas d'amélioration jusqu'à un grade ≤ 2 ou au grade avant traitement, reprendre le traitement comme indiqué ci-après : <ul style="list-style-type: none"> - Si l'anomalie biologique disparaît dans les 8 jours, reprendre le traitement à la même dose. - Si l'anomalie biologique ne disparaît pas dans les 8 jours, reprendre le traitement à une dose inférieure.
<ul style="list-style-type: none"> Première survenue de tout événement de grade 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose inférieure. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Récidive d'un grade 4 	Arrêt définitif du traitement.
<i>Autres effets indésirables</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 intolérable Grade 3 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt du traitement.

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

^b Voir tableau 2 pour les réductions de dose recommandées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant des anomalies légères des tests de la fonction hépatique (définies par des valeurs de bilirubine \leq limite supérieure de la normale [LSN] et d'aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN, ou de bilirubine $>$ 1 à 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies modérées des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine $>$ 1,5 à 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) ou des anomalies sévères des tests de la fonction

hépatique (définies par une valeur de bilirubine > 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) (voir rubrique 5.2).

Les patients présentant une anomalie modérée ou sévère des tests de la fonction hépatique doivent être surveillés attentivement lorsqu'ils sont traités par le tovorafénib.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale légère à modérée (DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² calculé par l'équation de Schwartz ou l'équation MDRD). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'expérience clinique du tovorafénib en pédiatrie est limitée, en particulier dans la tranche d'âge spécifique comprise entre 6 mois et 2 ans. La sécurité et l'efficacité du tovorafénib chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ojemda est administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés.

Ojemda peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2) et doit être pris à une heure fixe, une fois par semaine.

Ojemda doit être administré aux patients pédiatriques sous la surveillance d'un adulte.

Les comprimés pelliculés et la poudre pour suspension buvable peuvent être utilisés indifféremment (voir résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib, poudre pour suspension buvable). Pour les patients qui ne peuvent pas avaler ou dont la surface corporelle est inférieure à 0,9 m², la suspension buvable doit être utilisée (voir le résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib, poudre pour suspension buvable).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragies intratumorales

Des cas d'hémorragie intratumorale (incluant des cas d'hémorragie tumorale et d'hémorragie tumorale intracrânienne) ont été rapportés très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'hémorragie intratumorale pendant le traitement par le tovorafénib. Le risque d'hémorragie tumorale peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires. Il convient de surveiller régulièrement l'apparition de signes et symptômes d'hémorragie et de procéder à une évaluation lorsque cela est indiqué cliniquement. La survenue d'événements hémorragiques doit être prise en charge par une suspension ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Autres événements hémorragiques

Des événements hémorragiques ont été rapportés très fréquemment chez des patients prenant du tovorafénib. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités comme indiqué cliniquement (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'hémorragie pendant le traitement par le tovorafénib. Le risque d'hémorragie peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires. Il convient de surveiller régulièrement l'apparition de signes et symptômes d'hémorragie et de procéder à une évaluation lorsque cela est

indiqué cliniquement. La survenue d'événements hémorragiques doit être prise en charge par une suspension du traitement, une réduction de dose ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Effet sur la croissance

Des réductions de la vitesse de croissance ont été rapportées très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'effet sur la croissance pendant le traitement par le tovorafénib. La croissance et le développement doivent être surveillés avant le début du traitement, régulièrement pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par le tovorafénib.

Événements hépatiques

Des événements hépatiques, notamment une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubine, ont été rapportés très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8).

Une surveillance des tests de la fonction hépatique, y compris les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine, doit être effectuée avant le début du traitement, un mois après le début du traitement et régulièrement pendant le traitement par le tovorafénib. Le traitement doit être suspendu et repris à la même dose ou à une dose réduite en cas d'amélioration, ou arrêté définitivement en fonction de la sévérité (voir rubrique 4.2).

Toxicité cutanée incluant la photosensibilité

Des éruptions cutanées, incluant des réactions de photosensibilité ont été rapportées très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de réactions cutanées. Une consultation dermatologique et la mise en place de soins de support doivent être envisagées si cela est indiqué cliniquement. Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'éruption cutanée et de photosensibilité pendant le traitement par le tovorafénib. Des mesures de précaution contre l'exposition aux ultraviolets, telles que l'utilisation d'un écran solaire (facteur de protection solaire SPF \geq 50), de lunettes de soleil et/ou de vêtements de protection sont recommandées pendant le traitement par le tovorafénib. Le traitement doit être suspendu puis repris à une dose réduite ou arrêté définitivement en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.8).

Femmes en âge de procréer/ Contraception chez les femmes et les hommes

Avant d'initier le traitement chez les femmes en âge de procréer, une information appropriée sur les méthodes efficaces de contraception doit être fournie. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception non hormonale efficace, telle qu'une méthode barrière, pendant le traitement et pendant 28 jours après la dernière prise de tovorafénib (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.6). Les patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs et une contraception efficace pendant le traitement par le tovorafénib et pendant les 2 semaines suivant la dernière prise (voir rubrique 4.6).

Tumeurs associées à la neurofibromatose de type 1 (NF1)

Sur la base de données non cliniques dans des modèles de NF1 sans altération de BRAF, le tovorafénib peut favoriser la croissance tumorale chez les patients atteints de tumeurs associées à la NF1 (voir rubrique 5.3). La preuve d'une altération de BRAF devra être confirmée avant d'initier le traitement par le tovorafénib.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé de 100 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le tovorafénib

Le tovorafénib est un substrat de l'enzyme de métabolisation CYP2C8.

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8

Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8 sont susceptibles d'augmenter l'exposition au tovorafénib sur la base d'une compréhension mécaniste de son élimination, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables avec le tovorafénib (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de tovorafénib avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2C8 (par exemple le gemfibrozil) doit être évitée.

Inducteurs puissants ou modérés du CYP2C8

Les inducteurs puissants ou modérés du CYP2C8 sont susceptibles de diminuer l'exposition au tovorafénib sur la base d'une compréhension mécaniste de son élimination, ce qui peut réduire l'efficacité de tovorafénib (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante du tovorafénib avec un inducteur puissant ou modéré du CYP2C8 (par exemple la carbamazépine) doit être évitée.

Effets du tovorafénib sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le tovorafénib est un inducteur du CYP3A. L'administration concomitante de tovorafénib est susceptible de diminuer l'exposition à certains substrats du CYP3A, ce qui peut réduire l'efficacité de ces substrats (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de tovorafénib avec certains substrats du CYP3A (par exemple le tacrolimus) doit être évitée lorsque des changements de concentration minimales peuvent conduire à des échecs thérapeutiques graves. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, surveiller les patients pour détecter toute perte d'efficacité, sauf recommandation contraire dans le résumé des caractéristiques du produit des substrats du CYP3A.

L'administration concomitante de tovorafénib et de contraceptifs hormonaux (substrats du CYP3A) peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.2). L'administration concomitante de contraceptifs hormonaux avec le tovorafénib doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une méthode contraceptive non hormonale efficace supplémentaire doit être utilisée pendant l'administration concomitante et pendant les 28 jours suivant l'arrêt du tovorafénib.

Substrats du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP2C9

Les données *in vitro* montrent que le tovorafénib pourrait avoir la capacité d'induire le CYP1A2 et le CYP2B6 et la capacité d'inhiber le CYP2C8 et le CYP2C9. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Lorsque le tovorafénib est administré concomitamment à des médicaments métabolisés par ces enzymes, une surveillance appropriée est recommandée.

Substrats des transporteurs

Les données *in vitro* montrent que le tovorafénib pourrait avoir la capacité d'inhiber les BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et MATE1. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Lorsque le tovorafénib est administré concomitamment à des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs, une surveillance appropriée est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez la femme et chez l'homme

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par le tovorafénib.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant les 28 jours suivant l'arrêt du tovorafénib. Le tovorafénib peut diminuer

l'efficacité des contraceptifs hormonaux, et une contraception non hormonale efficace, telle qu'une méthode barrière, doit être utilisée (voir rubrique 4.5). Les patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs et des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par le tovorafénib et pendant les 2 semaines suivant la dernière prise.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tovorafénib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le tovorafénib ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Si une patiente devient enceinte alors qu'elle prend du tovorafénib, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le tovorafénib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu, c'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le tovorafénib et pendant les 2 semaines suivant la dernière prise.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du tovorafénib sur la fertilité chez les humains. D'après les résultats obtenus chez l'animal, le tovorafénib peut avoir un impact sur la fertilité des hommes et des femmes en âge de procréer et cet effet est susceptible de ne pas être réversible (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tovorafénib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de tenir compte de l'état clinique du patient et du profil des effets indésirables du tovorafénib lorsqu'on évalue l'aptitude du patient à accomplir des tâches qui requièrent du discernement, des capacités motrices ou cognitives. Les patients doivent être informés que le tovorafénib peut causer de la fatigue, susceptible d'affecter ces activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du tovorafénib est basé sur les données groupées de 137 patients âgés de 6 mois et plus, atteints de GBG pédiatrique en rechute ou réfractaire et porteur d'une altération de BRAF dans une étude clinique (FIREFLY-1, bras 1 et 2). La durée médiane de traitement était de 22,5 mois (intervalle : 0,7 à 32,1 mois). La population d'analyse de la tolérance incluait des patients dont l'âge médian était de 9 ans (intervalle : 1 à 24 ans) ; 3 (2 %) patients étaient âgés de 6 mois à < 2 ans, 93 (68 %) patients étaient âgés de 2 ans à < 12 ans, et 41 (30 %) patients étaient âgés de plus de 12 ans. Les effets indésirables les plus fréquents par terme préférentiel individuel MedDRA ont été les suivants : couleur des cheveux ou des poils modifiée (77,4 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (62,0 %), fatigue (60,6 %), anémie (60,6 %), vomissements (56,2 %), hypophosphatémie (52,6 %), céphalée (52,6 %), éruption cutanée maculopapuleuse (50,4 %), fièvre (46,7 %), retard de croissance (43,1 %), sécheresse cutanée (40,9 %), aspartate aminotransférase augmentée (38,0 %), lactate déshydrogénase sanguine augmentée (38,0 %), nausée (37,2 %), constipation (36,5 %), infection des voies aériennes supérieures (35,8 %), dermatite acnéiforme (34,3 %), épistaxis (32,1 %), diminution de l'appétit (29,9 %) et périonyxis (29,9 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été le retard de croissance (6,6 %), les vomissements (6,6 %) et l'hémorragie tumorale (5,1 %).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ayant entraîné une réduction de dose du tovorafénib chez plus de 5 % des patients était l'éruption cutanée maculopapuleuse (5,1 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant entraîné une interruption du tovorafénib chez plus de 5 % des patients étaient : fièvre (13,9 %), éruption cutanée maculopapuleuse (10,2 %), vomissements (10,2 %), fatigue (5,8 %), nausée (5,1 %), céphalée (5,1 %) et alanine aminotransférase augmentée (5,1 %).

Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du tovorafénib chez plus d'un patient étaient le retard de croissance (2,9 %) et l'hémorragie tumorale (2,9 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par le tovorafénib en monothérapie dans l'étude FIREFLY-1 (n=137) sont listés dans le Tableau 4. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et selon la convention de fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de GBG pédiatrique dans l'étude FIREFLY-1 (n=137)

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures, périonyxis, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie ^a
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypoalbuminémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Fréquent	Blépharite, sécheresse oculaire
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie ^b , hémorragie intratumorale ^c , bouffée congestive
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissement, nausée, constipation, douleur abdominale ^d , stomatite ^e , diarrhée ^f
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée ^g , couleur des cheveux ou des poils modifiée, sécheresse cutanée ^h , dermatite acnéiforme ⁱ , prurit, dyschromie cutanée ^j , alopecie, réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Retard de croissance ^k , extrémités douloureuses, myalgie, arthralgie
Troubles généraux	
Très fréquent	Fatigue, fièvre, œdème ^l

Investigations	
Très fréquent	Phosphore sanguin diminué ^m , créatine phosphokinase sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, poids diminué, alanine aminotransférase augmentée, numération de lymphocytes diminuée, bilirubine sanguine augmentée, globules blancs diminués
Fréquent	Eosinophilie
^a Inclut le terme hémoglobine diminuée ^b Inclut les termes épistaxis, contusion, saignement gingival, hématome, pétéchies, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, émission de selles sanglantes, hémorragie gastro-intestinale basse, purpura, hémorragie subdurale, hémorragie vaginale. ^c Inclut les termes hémorragie tumorale, hémorragie tumorale intracrânienne ^d Inclut le terme douleur abdominale haute ^e Inclut les termes ulcère aphteux, ulcération buccale, chéilite, chéilite angulaire, ulcération labiale ^f Inclut le terme entérocolite ^g Inclut les termes éruption cutanée maculopapuleuse, eczéma, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, dermatite, éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée, dermite bulleuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, érythème polymorphe, éruption cutanée vésiculaire ^h Inclut les termes gerçures labiales, lèvres sèches, xérodermie ⁱ Inclut le terme acné ^j Inclut les termes dépigmentation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, naevus mélanocytaire ^k Inclut le terme défaut de croissance ^l Inclut les termes œdème de la face, gonflement du visage, œdème périorbitaire, gonflement oculaire, œdème périphérique, gonflement périphérique, œdème de la lèvre, œdème de la vulve ^m Inclut le terme hypophosphatémie	

Description des effets indésirables sélectionnés

Hémorragie intratumorale

Dans l'étude FIREFLY-1, une hémorragie intratumorale (incluant les termes hémorragie tumorale et hémorragie tumorale intracrânienne) a été observée chez 13,9 % des patients, avec des événements de grade 3 ou plus rapportés chez 3,6 % des patients et un événement de grade 5 rapporté chez 0,7 % des patients. Le traitement par le tovorafénib a été définitivement arrêté en raison d'hémorragies intratumorales chez 2,9 % des patients. Le délai moyen d'apparition depuis le début du traitement par le tovorafénib était de 239,2 jours (médiane : 206 jours ; intervalle : 23 à 671 jours) et la durée moyenne de la première hémorragie intratumorale était de 30,8 jours (médiane : 19,5 jours ; intervalle : 1 jour à 88 jours).

Autres événements hémorragiques

Dans l'étude FIREFLY-1, d'autres événements hémorragiques ont été observés chez 40,1 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 ou plus chez 2,2 % des patients. L'événement hémorragique le plus fréquent (épistaxis) a été rapporté chez 32,1 % des patients et la majorité des cas était de grade 1. Un patient a eu une épistaxis (événement de grade 3). Le délai moyen d'apparition depuis le début du traitement par le tovorafénib était de 124,5 jours (médiane : 77 jours ; intervalle : 4 jours à 617 jours), et la durée moyenne de la première hémorragie était de 78,1 jours (médiane : 9 jours ; intervalle : 1 jour à 428 jours).

Retard de croissance

Les patients traités par le tovorafénib pendant une période allant jusqu'à 24 mois ont présenté une diminution des scores Z pour la taille, par rapport aux valeurs initiales, comparativement aux données de référence appariées selon l'âge et le sexe, bien que l'on puisse s'attendre à ce que les enfants atteints de GBG pédiatrique aient des vitesses de croissance modifiées par rapport à celles des enfants non atteints de cancer. Dans l'étude FIREFLY-1, un retard de croissance a été rapporté chez 44,5 % des patients âgés de 18 ans ou moins. Le retard de croissance a entraîné une interruption de traitement chez 5,1 % des patients et une réduction de dose chez 2,2 % des patients. Parmi les patients qui ont présenté

un retard de croissance, avec des radiographies de la main pour évaluer l'âge osseux, il n'y a eu aucun signe de fermeture prématurée des plaques de croissance épiphysaires ou d'avancement de l'âge osseux. Le retard de croissance a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 2,9 % des patients. Les patients suivis après une interruption du traitement par le tovorafénib ont montré une reprise de la vitesse de croissance et une augmentation des scores Z.

Evénements hépatiques

Dans l'étude FIREFLY 1, une augmentation des ALAT a été rapportée chez 24,8 % des patients traités par le tovorafénib. Une augmentation des ASAT a été rapportée chez 38 % des patients traités par le tovorafénib. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade ≥ 3 ont été rapportées, respectivement, chez 5,8 % et 2,9 % des patients. De plus, une augmentation de la bilirubine a été rapportée chez 14,6 % des patients. Le délai moyen d'apparition d'une augmentation des ALAT était de 215,3 jours (intervalle : 1 à 672 jours). Le délai moyen d'apparition d'une augmentation des ASAT était de 123,4 jours (intervalle : 12 à 813 jours). Le délai moyen d'apparition d'une augmentation de la bilirubine était de 79,6 jours (intervalle : 13 à 645 jours). Une augmentation des ALAT entraînant une interruption du traitement a été rapportée chez 5,1 % des patients et une réduction de dose chez 1,5 % des patients. Une augmentation des ASAT entraînant une interruption du traitement a été rapportée chez 2,9 % des patients et une réduction de dose chez 0,7 % des patients. Une augmentation de la bilirubine entraînant une interruption du traitement a été observée chez 0,7 % des patients ; aucune réduction de dose n'a été nécessaire.

Créatine phosphokinase sanguine augmentée

Dans l'étude FIREFLY 1, une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine a été rapportée chez 62 % des patients avec des événements de grade ≥ 3 chez 12,4 % des patients. Aucun de ces cas n'était grave. Parmi les patients ayant rapporté une augmentation de la CPK, la majorité (61,2 %) a rapporté une augmentation au cours des 4 premières semaines après le début du traitement par le tovorafénib. Certains patients ont présenté plusieurs épisodes. Une augmentation de la CPK a entraîné une interruption du traitement chez 3,6 % des patients. Le délai moyen d'apparition après le début du traitement par le tovorafénib était de 98,5 jours (médiane : 29 jours ; intervalle : 4 jours à 701 jours). La durée moyenne de la première occurrence de l'événement était de 238,4 jours (médiane : 122 jours ; intervalle : 8 à 926 jours).

Anémie

Dans l'étude FIREFLY 1, une anémie a été rapportée chez 61,3 % des patients. 13,1 % des patients ont rapporté des événements d'anémie de grade ≥ 3 . La majorité de ces patients (54,8 %) a rapporté une anémie dans les 60 jours après le début du traitement par le tovorafénib. Un événement grave a été rapporté chez un patient. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une anémie. Une anémie a nécessité une interruption du traitement ou une modification de la posologie chez 2,2 % des patients. Le délai moyen d'apparition après le début du traitement par le tovorafénib était de 107,4 jours (médiane : 57 jours ; intervalle : 8 jours à 737 jours). La durée moyenne de la première occurrence de l'anémie était de 207,1 jours (médiane : 89,5 jours ; intervalle : 1 jour à 826 jours).

Toxicité cutanée incluant la photosensibilité

Dans l'étude FIREFLY-1, des éruptions cutanées ont été observées chez 83,2 % des patients. La plupart des événements étaient légers, avec des événements de grade ≥ 3 rapportés chez 12,4 % des patients. Les éruptions cutanées ont entraîné une interruption du traitement chez 16,1 % des patients et une réduction de dose chez 8,8 % des patients, et un patient (0,7 %) a arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée prurigineuse. Le délai moyen d'apparition d'une éruption cutanée après le début du traitement par le tovorafénib était de 87,6 jours (médiane : 14,5 jours ; intervalle : 1 jour à 617 jours), et la durée moyenne de la première occurrence d'éruption cutanée était de 103 jours (médiane : 43 jours ; intervalle : 1 jour à 777 jours). Une photosensibilité est survenue chez 14,6 % des patients, dont un événement de grade 3 chez un seul patient (0,7 %), et a entraîné l'interruption du traitement chez un patient (0,7 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'information sur le surdosage avec le tovorafénib. En cas de surdosage, le traitement par le tovorafénib doit être suspendu et le patient doit recevoir un traitement de support avec une surveillance appropriée si nécessaire. Le tovorafénib étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse risque d'être inefficace dans le traitement d'un surdosage par le tovorafénib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteurs de la protéine kinase, inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf (BRAF). Code ATC : L01EC04

Mécanisme d'action

Le tovorafénib est une petite molécule sélective, pénétrant le système nerveux central (SNC), inhibiteur des kinases RAF de type II ciblant la mutation BRAF V600E, les BRAF de type sauvage et les CRAF de type sauvage, incluant les monomères et dimères RAF et les fusions BRAF, en supprimant l'activation de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) (voir rubrique 5.3).

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée de 380 mg/m² de tovorafénib par voie orale une fois par semaine (sans dépasser 600 mg), il n'a pas été observé d'augmentation moyenne de l'intervalle QT > 20 millisecondes.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du tovorafénib a été évaluée chez des patients âgés de 6 mois et plus dans le cadre d'une étude clinique, multicentrique, ouverte et à un seul bras (FIREFLY-1 [bras 1]). Les patients éligibles (n=76), âgés de 6 mois à 25 ans, devaient être atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) récidivant ou réfractaire, porteur d'une altération activatrice de BRAF confirmée par des tests dans un laboratoire local. Les patients devaient également avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RANO 2010. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement systémique préalable et présentaient des preuves documentées de progression radiographique. Les patients dont les tumeurs présentaient une ou plusieurs altérations moléculaires activatrices supplémentaires (par exemple, mutations IDH1/2, mutations FGFR) ou les patients dont le diagnostic de neurofibromatose de type 1 (NF1) était connu ou suspecté, ont été exclus de l'étude.

Les patients ont reçu environ 420 mg/m² de tovorafénib par voie orale une fois par semaine (intervalle : 290 à 476 mg/m², soit 0,76 à 1,25 fois la dose recommandée) en fonction de leur surface corporelle, avec une dose maximale de 600 mg jusqu'à la progression de la maladie, la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 12 semaines.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse global (TRG) des patients, évalué par une revue indépendante sur la base des critères RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), comme critère principal, et les critères RAPNO-LGG

(*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de la réponse, le délai de réponse, le taux de réponse globale (TRG) et la survie sans progression (SSP) par une revue indépendante basée sur les critères RANO-LGG (2011).

L'âge médian était de 8,5 ans (intervalle : 2 à 21 ans) ; 14 patients avaient moins de 6 ans, 42 patients avaient entre 6 et 12 ans, 15 patients avaient entre 12 et 16 ans et 6 patients avaient plus de 16 ans et moins de 25 ans ; 53 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient caucasiens et 93 % avaient un statut de performance Karnofsky/Lansky de 80 à 100. Les patients avaient reçu une médiane de 3 traitements systémiques antérieurs (intervalle : 1 à 9), dont 22 %, 26 %, 21 % et 30 % avaient reçu, respectivement, 1, 2, 3 et > 3 traitements systémiques antérieurs. Les traitements systémiques antérieurs les plus courants étaient des protocoles de chimiothérapie (carboplatine et vincristine). Quarante-six (46) patients (60 %) avaient reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur de la voie MAP kinase. Les localisations tumorales les plus fréquentes étaient les voies optiques (51 %), les structures médianes profondes (12 %), le tronc cérébral (8 %), le cervelet (7 %) et l'hémisphère cérébral (5 %). Soixante-trois (63) patients (83 %) présentaient une fusion ou un réarrangement BRAF et 13 patients (17 %) une mutation V600.

La durée médiane du traitement était de 23,7 mois (intervalle : 0,7 à 32,1 mois).

Conformément au protocole, les patients pouvaient également bénéficier d'une pause thérapeutique facultative après avoir terminé 26 cycles de traitement/24 mois de traitement et à la discrétion de l'investigateur : 43 % (33/76) des patients ont bénéficié d'une pause thérapeutique, 14 % (11/76) des patients ont poursuivi le traitement. Parmi les patients ayant bénéficié d'une pause thérapeutique, 3 patients (9,1 %) ont repris le traitement par le tovorafénib après avoir présenté des signes cliniques ou radiographiques de progression de la maladie.

Sur la base des critères RANO-HGG selon une évaluation indépendante, sur les 69 patients évaluable, le taux de réponse globale (TRG) était de 71,0 % (IC à 95 % : 58,8 ; 81,3), avec 23,2 % des patients en réponse complète, 47,8 % en réponse partielle et 21,7 % en stabilisation de la maladie. La durée médiane de la réponse était de 19,7 mois (IC à 95 % : 13,7 ; NE [non estimable]).

Les résultats d'efficacité basés sur les critères RAPNO-LGG sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité basés sur une revue indépendante dans FIREFLY-1 (bras 1)

Critère d'efficacité	RAPNO-LGG N=76*
Taux de réponse globale	
TRG (RC+RP+RM) IC 95 % ^a	52,6 % (40,8 ; 64,2)
Meilleure réponse globale	
Réponse complète (RC), n (%)	0 (0)
Réponse partielle (RP), n (%)	29 (38,2 %)
Réponse mineure (RM), n (%)	11 (14,5 %)
Maladie stable (MS), n (%)	22 (28,9 %)
Progression de la maladie (PM), n (%)	13 (17,1 %)
Durée de la réponse (DdR)	N=40
Médiane (IC à 95 %) ^b , en mois	18,0 (12,0 ; 22,8)
Taux de DdR à ≥ 12 mois (IC à 95 %) ^b	65,0 % (48,2 % ; 77,6 %)
Taux de DdR à ≥ 24 mois (IC à 95 %) ^b	25,6 % (11,4 % ; 42,6 %)

Abréviations : RAPNO-LGG = évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique pour les gliomes de bas grade (*Response Assessment in Paediatric Neuro Oncology for Low Grade Glioma*) ; IC = intervalle de confiance.

* Au moins une lésion mesurable selon les critères d'imagerie pertinents au début de l'étude, sur la base des critères RAPNO-LGG.

^a Basé sur l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson.

^b Basé sur l'estimation de Kaplan-Meier.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé jusqu'en juillet 2030, l'obligation de soumettre les résultats de l'étude FIREFLY 2, réalisée avec Ojemda dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du gliome pédiatrique de bas grade (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du tovorafénib sont présentés sous forme de moyenne (coefficient de variation ou CV en %) sauf mention contraire. D'après la modélisation pharmacocinétique de population, la concentration maximale à l'état d'équilibre (C_{max}) du tovorafénib est de 6,9 µg/ml (23 %) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) est de 508 µg.h/ml (31 %). Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du tovorafénib est de 12 jours (33 %). L'exposition au tovorafénib augmente de manière proportionnelle à la dose. Aucune accumulation cliniquement significative du tovorafénib n'est observée.

Absorption

D'après une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, le délai médian (minimum ; maximum) pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du tovorafénib est de 3 heures (1,5 ; 4 heures) après l'administration d'une dose unique sous forme de comprimés ou de suspension buvable.

Effet des aliments

D'après une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la C_{max} et l'ASC du tovorafénib après l'administration de comprimés avec un repas riche en graisses (environ 859 calories au total, 54 % de graisses) par rapport à l'administration à jeun, mais le T_{max} a été retardé à 6,5 heures.

Distribution

D'après le modèle de pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution du tovorafénib est de 60 L/m² (23 %). Le tovorafénib est lié à 97,5 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*. Le tovorafénib est fortement lié à l'albumine (≈ 95 %) et modérément lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP) (≈ 42 %).

Biotransformation

Le tovorafénib est principalement métabolisé par l'aldéhyde oxydase et le CYP2C8 *in vitro*. Les CYP3A, CYP2C9 et CYP2C19 métabolisent le tovorafénib dans une moindre mesure.

Études sur les interactions médicamenteuses

Études in vitro

Enzymes CYP450 : Le tovorafénib inhibe les CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A, mais n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6 et CYP2D6 potentiellement à des concentrations cliniquement pertinentes. Le tovorafénib est un inducteur des CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 potentiellement à des concentrations cliniquement pertinentes.

Systèmes de transport : Le tovorafénib n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP ou *Breast Cancer Resistance Protein*), de la glycoprotéine P (P-gp), de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Le tovorafénib n'a pas été évalué comme substrat des OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K et OCT2. Le tovorafénib inhibe potentiellement les BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et MATE1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

D'après la modélisation pharmacocinétique de la population, la demi-vie terminale du tovorafénib est d'environ 56 heures (33 %) et la clairance apparente est de 0,7 L/h/m² (31 %). D'après l'étude clinique réalisée chez des volontaires sains, après l'administration d'une dose orale unique de tovorafénib radiomarqué, 66,1 % de la dose totale radiomarquée a été retrouvée dans les fèces (8,6 % sous forme inchangée) et 28,7 % de la dose a été retrouvée dans les urines (0,2 % sous forme inchangée).

Populations particulières

Population pédiatrique

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction de l'âge (intervalle : 1 à 94 ans). La C_{max} et l'ASC chez les patients pédiatriques âgés de 11 mois à 17 ans se situaient dans l'intervalle des valeurs observées chez les adultes recevant la même dose par surface corporelle.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative du tovorafénib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² calculé par l'équation de Schwartz ou l'équation MDRD). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population réalisée à partir des données issues des études cliniques, aucune différence cliniquement significative du tovorafénib n'a été observée chez les patients présentant des anomalies légères des tests de la fonction hépatique (définies par des valeurs de bilirubine \leq limite supérieure de la normale (LSN) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN, ou de bilirubine > 1 à 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies modérées des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine $> 1,5$ à 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) ou des anomalies sévères des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine totale > 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction de l'origine ethnique (caucasien, noir, asiatique).

Genre

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction du sexe.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'exposition au tovorafénib est associée à une réduction des scores Z de la taille par rapport à l'âge chez les patients pédiatriques. Le risque de réduction de la taille par rapport à l'âge persiste pendant le traitement par le tovorafénib. Une exposition plus importante au tovorafénib a été associée à un risque augmenté d'effets indésirables tels que des rashes et une élévation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) (voir rubrique 4.8). La relation exposition-réponse pour le taux de réponse global basé sur RAPNO-LGG n'était pas cliniquement significative dans l'intervalle de doses de 290 à 476 mg/m² (0,76 à 1,25 fois la dose recommandée).

5.3 Données de sécurité préclinique

In vitro, le tovorafénib, à des concentrations cliniquement pertinentes, a augmenté la phosphorylation des ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) dans les cellules présentant une perte de fonction du gène NF1 (NF1-LOF), suggérant une activation plutôt qu'une inhibition de la voie MAP kinase. Dans un modèle murin NF1 génétiquement modifié présentant un neurofibrome plexiforme sans altération BRAF, le tovorafénib n'a pas eu d'activité antitumorale (voir rubrique 4.4) et, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, une augmentation du volume tumoral a été observée chez 2 souris sur 12 (environ 17 %).

Dans les cellules HEK293 transfectées avec hERG, le canal hERG a été inhibé, indiquant un potentiel de prolongation de l'intervalle QT. La concentration inhibitrice à 50 % était de 8,9 µmol/L, soit 32 fois supérieure à la concentration plasmatique non liée chez l'adulte aux doses cliniques.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'Homme et pourraient être pertinents pour l'utilisation clinique.

Le tovorafénib ne s'est pas révélé cancérigène dans une étude de 26 semaines (ou 6 mois) chez des souris transgéniques à des expositions d'environ 0,6 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée chez l'Homme.

Sur la base d'études *in vitro* et *in vivo*, le tovorafénib n'est pas considéré comme génotoxique à des expositions cliniquement pertinentes.

Dans une étude préliminaire sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, une perte totale de la portée due à des résorptions précoces a été observée chez toutes les femelles exposées à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux de la dose recommandée chez l'Homme. En conséquence, aucun fœtus n'était disponible pour un examen plus approfondi, ce qui explique l'absence d'autres études sur le développement (études pivotales sur le développement embryon-fœtal et étude sur le développement prénatal et postnatal).

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats femelles, le tovorafénib a diminué le nombre de grossesses, de corps jaunes et d'embryons vivants, et a augmenté les pertes post-implantatoires à des doses aussi faibles qu'approximativement 0,8 fois l'exposition humaine à la dose recommandée sur la base de l'ASC.

Dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat d'une durée allant jusqu'à 3 mois, les observations liées au tovorafénib chez les rats femelles comprenaient une augmentation réversible de l'épaisseur de la muqueuse vaginale, une augmentation de la taille et/ou du nombre des corps hémorragiques ovariens et des hémorragies ovariennes, et des follicules kystiques non réversibles, une diminution des corps jaunes et une hyperplasie des cellules interstitielles ont été observés dans les ovaires à des doses environ 0,4 fois l'exposition humaine à la dose recommandée sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, le tovorafénib a réduit le poids de l'épididyme et des testicules, en corrélation avec une dégénérescence/atrophie tubulaire réversible des testicules et une réduction des spermatozoïdes épидидymaires à des doses environ 0,3 fois l'exposition humaine à la dose recommandée sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composition du comprimé

Silice colloïdale anhydre
Copovidone
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline

Composition du pelliculage

Hypromellose
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ojemda est fourni dans des plaquettes thermoformées constituées de PCTFE laminé entre deux couches de polychlorure de vinyle (PVC) et d'aluminium, contenant 4, 5 ou 6 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 16, 20 ou 24 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ojemda 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon d'Ojemda contient 300 mg de tovorafénib. Après reconstitution, un flacon permet de délivrer 12 mL de suspension buvable à une concentration de 25 mg/mL de tovorafénib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ojemda est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) porteur d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou d'une mutation BRAF V600, qui ont progressé après un ou plusieurs traitements systémiques antérieurs (pour la sélection des patients sur la base des biomarqueurs, voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le tovorafénib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Sélection des patients

Avant de prendre le tovorafénib, les patients doivent avoir la confirmation de la présence d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou de la mutation BRAF V600, évalué par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) portant le marquage CE et destiné à cet usage. Si le DMDIV marqué CE n'est pas disponible, la confirmation de la fusion ou du réarrangement BRAF ou de la mutation BRAF V600 doit être déterminée par un autre test validé.

Posologie

La dose recommandée de tovorafénib en fonction de la surface corporelle est de 380 mg/m² une fois par semaine. La dose maximale recommandée est de 600 mg une fois par semaine (voir tableau 1). Ojemda peut être administré sous forme de suspension buvable (voir tableau 1) ou de comprimé à libération immédiate (voir le résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib 100 mg, comprimé pelliculé).

La dose recommandée pour les patients dont la surface corporelle est inférieure à 0,3 m² n'a pas été établie.

Tableau 1 : Dose recommandée en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle	Dose en volume*	Dose recommandée (une fois par semaine)
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 dose maximale par flacon est de 300 mg (12 mL).

Durée du traitement

Le traitement par le tovorafénib doit être poursuivi une fois par semaine jusqu'à la progression de la maladie, la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Oubli ou retard d'administration de dose

Si une dose a été oubliée depuis 3 jours ou moins, la dose oubliée doit être prise dès que possible, et la dose suivante doit être prise le jour habituellement prévu.

Si une dose a été oubliée depuis plus de 3 jours, la dose oubliée ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise le jour habituellement prévu.

Un délai minimum d'au moins 4 jours doit être respecté entre chaque prise.

Vomissements

Si des vomissements surviennent immédiatement après la prise d'une dose, celle-ci doit être répétée.

Adaptation posologique

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire du traitement ou un arrêt du traitement.

Les réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables de la suspension buvable de tovorafénib sont indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Réductions de dose recommandées en cas d'effets indésirables

Surface corporelle	Première réduction de dose		Deuxième réduction de dose	
	Volume	Dose	Volume	Dose
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

Les adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables du tovorafénib figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Adaptation posologique ^b
<i>Hémorragie et hémorragie intratumorale</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 intolérable Grade 3 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Première survenue d'un grade 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Récurrence d'un grade 4 	Arrêt définitif du traitement.
<i>Toxicité cutanée, incluant la photosensibilité</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 intolérable Grade 3 ou 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<i>Evénements hépatiques</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 ASAT ou ALAT Grade 3 bilirubine 	Suspendre le traitement. En cas d'amélioration jusqu'à un grade ≤ 2 ou au grade avant traitement, reprendre le traitement comme indiqué ci-après : <ul style="list-style-type: none"> - Si l'anomalie biologique disparaît dans les 8 jours, reprendre le traitement à la même dose. - Si l'anomalie biologique ne disparaît pas dans les 8 jours, reprendre le traitement à une dose inférieure.
<ul style="list-style-type: none"> Première survenue de tout événement de grade 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose inférieure. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Récidive d'un grade 4 	Arrêt définitif du traitement.
<i>Autres effets indésirables</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 intolérable Grade 3 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt définitif du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 	Suspendre le traitement. <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'amélioration jusqu'à un grade 0-1, reprendre le traitement à une dose réduite. - En l'absence d'amélioration, considérer l'arrêt du traitement.

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

^b Voir tableau 2 pour les réductions de dose recommandées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant des anomalies légères des tests de la fonction hépatique (définies par des valeurs de bilirubine \leq limite supérieure de la normale [LSN] et d'aspartate aminotransférase [ASAT] $>$ LSN, ou de bilirubine $>$ 1 à 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies modérées des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine $>$ 1,5 à 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) ou des anomalies sévères des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine $>$ 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) (voir rubrique 5.2).

Les patients présentant une anomalie modérée ou sévère des tests de la fonction hépatique doivent être surveillés attentivement lorsqu'ils sont traités par le tovorafénib.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale légère à modérée (DFGe \geq 30 mL/min/1,73 m² calculé par l'équation de Schwartz ou l'équation MDRD). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale sévère (DFGe $<$ 30 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'expérience clinique du tovorafénib en pédiatrie est limitée, en particulier dans la tranche d'âge spécifique comprise entre 6 mois et 2 ans. La sécurité et l'efficacité du tovorafénib chez les enfants âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ojemda est administré par voie orale.

Si le patient est dans l'incapacité d'avaler et qu'il est équipé d'une sonde nasogastrique, la poudre pour suspension buvable peut être administrée par la sonde (voir rubrique 6.6).

Ojemda peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2) et doit être pris à une heure fixe, une fois par semaine.

Ojemda doit être administré aux patients pédiatriques sous la surveillance d'un adulte.

La poudre pour suspension buvable Ojemda doit être reconstituée avant d'être administrée (voir rubrique 6.6). Avant la première utilisation de la suspension buvable, les aidants (et, le cas échéant, les patients) doivent recevoir des instructions sur la préparation, la posologie et l'administration correctes d'Ojemda.

Des instructions détaillées sur la préparation et l'administration de la poudre pour suspension buvable sont fournies à la rubrique 6.6 et à la fin de la notice.

La poudre pour suspension buvable et les comprimés pelliculés peuvent être utilisés indifféremment (voir le résumé des caractéristiques du produit du tovorafénib 100 mg, comprimé pelliculé). Pour les patients qui ne peuvent pas avaler ou dont la surface corporelle est inférieure à 0,9 m², la suspension buvable doit être utilisée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragies intratumorales

Des cas d'hémorragie intratumorale (incluant des cas d'hémorragie tumorale et d'hémorragie tumorale intracrânienne) ont été rapportés très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'hémorragie intratumorale pendant le traitement par le tovorafénib. Le risque d'hémorragie tumorale peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires. Il convient de surveiller régulièrement l'apparition de signes et symptômes d'hémorragie et de procéder à une évaluation lorsque cela est indiqué cliniquement. La survenue d'événements hémorragiques doit être prise en charge par une suspension ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Autres événements hémorragiques

Des événements hémorragiques ont été rapportés très fréquemment chez des patients prenant du tovorafénib. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités comme indiqué cliniquement (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'hémorragie pendant le traitement par le tovorafénib. Le risque d'hémorragie peut être augmenté en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires. Il convient de surveiller régulièrement l'apparition de signes et symptômes d'hémorragie et de procéder à une évaluation lorsque cela est indiqué cliniquement. La survenue d'événements hémorragiques doit être prise en charge par une suspension du traitement, une réduction de dose ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Effet sur la croissance

Des réductions de la vitesse de croissance ont été rapportées très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8). Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'effet sur la croissance pendant le traitement par le tovorafénib. La croissance et le développement doivent être surveillés avant le début du traitement, régulièrement pendant le traitement et après l'arrêt du traitement par le tovorafénib.

Événements hépatiques

Des événements hépatiques, notamment une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubine, ont été rapportés très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8).

Une surveillance des tests de la fonction hépatique, y compris les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine, doit être effectuée avant le début du traitement, un mois après le début du traitement et régulièrement pendant le traitement par le tovorafénib. Le traitement doit être suspendu et repris à la même dose ou à une dose réduite en cas d'amélioration, ou arrêté définitivement en fonction de la sévérité (voir rubrique 4.2).

Toxicité cutanée incluant la photosensibilité

Des éruptions cutanées incluant des réactions de photosensibilité ont été rapportées très fréquemment chez les patients traités par le tovorafénib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de réactions cutanées. Une consultation dermatologique et la mise en place de soins de support doivent être envisagées si cela est indiqué cliniquement. Les patients et les aidants doivent être informés du risque d'éruption cutanée et de photosensibilité pendant le traitement par le tovorafénib. Des mesures de précaution contre l'exposition aux ultraviolets, telles que l'utilisation d'un écran solaire (facteur de protection solaire SPF \geq 50), de lunettes de soleil et/ou de vêtements de protection sont recommandées pendant le traitement par le tovorafénib. Le traitement doit être suspendu puis repris à une dose réduite ou arrêté définitivement en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (voir rubrique 4.2 et rubrique 4.8).

Femmes en âge de procréer/ Contraception chez les femmes et les hommes

Avant d'initier le traitement chez les femmes en âge de procréer, une information appropriée sur les méthodes efficaces de contraception doit être fournie.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception non hormonale efficace, telle qu'une méthode barrière, pendant le traitement et pendant 28 jours après la dernière prise de tovorafénib (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.6). Les patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs et une contraception efficace pendant le traitement par le tovorafénib et pendant les 2 semaines suivant la dernière prise (voir rubrique 4.6).

Tumeurs associées à la neurofibromatose de type 1 (NF1)

Sur la base de données non cliniques dans des modèles de NF1 sans altération de BRAF, le tovorafénib peut favoriser la croissance tumorale chez les patients atteints de tumeurs associées à la NF1 (voir rubrique 5.3). La preuve d'une altération de BRAF devra être confirmée avant d'initier le traitement par le tovorafénib.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le tovorafénib

Le tovorafénib est un substrat de l'enzyme de métabolisation CYP2C8.

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8

Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8 sont susceptibles d'augmenter l'exposition au tovorafénib sur la base d'une compréhension mécaniste de son élimination, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables avec le tovorafénib (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante du tovorafénib avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2C8 (par exemple le gemfibrozil) doit être évitée.

Inducteurs puissants ou modérés du CYP2C8

Les inducteurs puissants ou modérés du CYP2C8 sont susceptibles de diminuer l'exposition au tovorafénib sur la base d'une compréhension mécaniste de son élimination, ce qui peut réduire l'efficacité du tovorafénib (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante du tovorafénib avec un inducteur puissant ou modéré du CYP2C8 (par exemple la carbamazépine) doit être évitée.

Effets du tovorafénib sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le tovorafénib est un inducteur du CYP3A. L'administration concomitante de tovorafénib est susceptible de diminuer l'exposition à certains substrats du CYP3A, ce qui peut réduire l'efficacité de ces substrats (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante du tovorafénib avec certains substrats du CYP3A (par exemple le tacrolimus) doit être évitée lorsque des changements de concentration minimales peuvent conduire à des échecs thérapeutiques graves. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, surveiller les patients pour détecter toute perte d'efficacité, sauf recommandation contraire dans le résumé des caractéristiques du produit des substrats du CYP3A.

L'administration concomitante de tovorafénib et de contraceptifs hormonaux (substrats du CYP3A) peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.2). L'administration concomitante de contraceptifs hormonaux avec le tovorafénib doit être évitée. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une méthode contraceptive non hormonale efficace supplémentaire

doit être utilisée pendant l'administration concomitante et pendant les 28 jours suivant l'arrêt du tovorafénib.

Substrats du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8 et du CYP2C9

Les données *in vitro* montrent que le tovorafénib pourrait avoir la capacité d'induire le CYP1A2 et le CYP2B6 et la capacité d'inhiber le CYP2C8 et le CYP2C9. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Lorsque le tovorafénib est administré concomitamment à des médicaments métabolisés par ces enzymes, une surveillance appropriée est recommandée.

Substrats des transporteurs

Les données *in vitro* montrent que le tovorafénib pourrait avoir la capacité d'inhiber les BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et MATE1. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Lorsque le tovorafénib est administré concomitamment à des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs, une surveillance appropriée est recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez la femme et chez l'homme

Les femmes en âge de procréer doivent effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par le tovorafénib.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant les 28 jours suivant l'arrêt du tovorafénib. Le tovorafénib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux, et une contraception non hormonale efficace, telle qu'une méthode barrière, doit être utilisée (voir rubrique 4.5). Les patients masculins ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent utiliser des préservatifs et des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par le tovorafénib et pendant les 2 semaines suivant la dernière prise.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du tovorafénib chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le tovorafénib ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Les femmes enceintes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Si une patiente devient enceinte alors qu'elle prend du tovorafénib, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le tovorafénib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu, c'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par le tovorafénib et pendant les 2 semaines suivant la dernière prise.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets du tovorafénib sur la fertilité chez les humains. D'après les résultats obtenus chez l'animal, le tovorafénib peut avoir un impact sur la fertilité des hommes et des femmes en âge de procréer et cet effet est susceptible de ne pas être réversible (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tovorafénib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient de tenir compte de l'état clinique du patient et du profil des effets indésirables du tovorafénib lorsqu'on évalue l'aptitude du patient à accomplir des tâches qui requièrent du discernement, des capacités motrices ou cognitives. Les patients doivent être informés que le tovorafénib peut causer de la fatigue, susceptible d'affecter ces activités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du tovorafénib est basé sur les données groupées de 137 patients âgés de 6 mois et plus, atteints de GBG pédiatrique en rechute ou réfractaire et porteur d'une altération de BRAF dans une étude clinique (FIREFLY-1, bras 1 et 2). La durée médiane de traitement était de 22,5 mois (intervalle : 0,7 à 32,1 mois). La population d'analyse de la tolérance incluait des patients dont l'âge médian était de 9 ans (intervalle : 1 à 24 ans) ; 3 (2 %) patients étaient âgés de 6 mois à < 2 ans, 93 (68 %) patients étaient âgés de 2 ans à < 12 ans, et 41 (30 %) patients étaient âgés de plus de 12 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents par terme préférentiel individuel MedDRA ont été les suivants : couleur des cheveux ou des poils modifiée (77,4 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (62,0 %), fatigue (60,6 %), anémie (60,6 %), vomissements (56,2 %), hypophosphatémie (52,6 %), céphalée (52,6 %), éruption cutanée maculopapuleuse (50,4 %), fièvre (46,7 %), retard de croissance (43,1 %), sécheresse cutanée (40,9 %), aspartate aminotransférase augmentée (38,0 %), lactate déshydrogénase sanguine augmentée (38,0 %), nausée (37,2 %), constipation (36,5 %), infection des voies aériennes supérieures (35,8 %), dermatite acnéiforme (34,3 %), épistaxis (32,1 %), diminution de l'appétit (29,9 %) et périonyxis (29,9 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été le retard de croissance (6,6 %), les vomissements (6,6 %) et l'hémorragie tumorale (5,1 %).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté ayant entraîné une réduction de dose du tovorafénib chez plus de 5 % des patients était l'éruption cutanée maculopapuleuse (5,1 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant entraîné une interruption du tovorafénib chez plus de 5 % des patients étaient : fièvre (13,9 %), éruption cutanée maculopapuleuse (10,2 %), vomissements (10,2 %), fatigue (5,8 %), nausée (5,1 %), céphalée (5,1 %) et alanine aminotransférase augmentée (5,1 %).

Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du tovorafénib chez plus d'un patient étaient le retard de croissance (2,9 %) et l'hémorragie tumorale (2,9 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par le tovorafénib en monothérapie dans l'étude FIREFLY-1 (n=137) sont listés dans le Tableau 4. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et selon la convention de fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de GBG pédiatrique dans l'étude FIREFLY-1 (n=137)

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures, périonyxis, infection virale
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Anémie ^a
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypoalbuminémie, hyponatrémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée
Affections oculaires	
Fréquent	Blépharite, sécheresse oculaire

Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie ^b , hémorragie intratumorale ^c , bouffée congestive
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissement, nausée, constipation, douleur abdominale ^d , stomatite ^e , diarrhée ^f
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée ^g , couleur des cheveux ou des poils modifiée, sécheresse cutanée ^h , dermatite acnéiforme ⁱ , prurit, dyschromie cutanée ^j , alopecie, réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Très fréquent	Retard de croissance ^k , extrémités douloureuses, myalgie, arthralgie
Troubles généraux	
Très fréquent	Fatigue, fièvre, œdème ^l
Investigations	
Très fréquent	Phosphore sanguin diminué ^m , créatine phosphokinase sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, poids diminué, alanine aminotransférase augmentée, numération de lymphocytes diminuée, bilirubine sanguine augmentée, globules blancs diminués
Fréquent	Eosinophilie
<p>^a Inclut le terme hémoglobine diminuée</p> <p>^b Inclut les termes épistaxis, contusion, saignement gingival, hématome, pétéchies, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, émission de selles sanglantes, hémorragie gastro-intestinale basse, purpura, hémorragie subdurale, hémorragie vaginale.</p> <p>^c Inclut les termes hémorragie tumorale, hémorragie tumorale intracrânienne</p> <p>^d Inclut le terme douleur abdominale haute</p> <p>^e Inclut les termes ulcère aphteux, ulcération buccale, chéilite, chéilite angulaire, ulcération labiale</p> <p>^f Inclut le terme entérocolite</p> <p>^g Inclut les termes éruption cutanée maculopapuleuse, eczéma, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée pustuleuse, dermatite, éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée, dermite bulleuse, éruption cutanée folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée prurigineuse, érythème polymorphe, éruption cutanée vésiculaire</p> <p>^h Inclut les termes gerçures labiales, lèvres sèches, xérodermie</p> <p>ⁱ Inclut le terme acné</p> <p>^j Inclut les termes dépigmentation cutanée, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, naevus mélanocytaire</p> <p>^k Inclut le terme défaut de croissance</p> <p>^l Inclut les termes œdème de la face, gonflement du visage, œdème périorbitaire, gonflement oculaire, œdème périphérique, gonflement périphérique, œdème de la lèvre, œdème de la vulve</p> <p>^m Inclut le terme hypophosphatémie</p>	

Description des effets indésirables sélectionnés

Hémorragie intratumorale

Dans l'étude FIREFLY-1, une hémorragie intratumorale (incluant les termes hémorragie tumorale et hémorragie tumorale intracrânienne) a été observée chez 13,9 % des patients, avec des événements de grade 3 ou plus rapportés chez 3,6 % des patients et un événement de grade 5 rapporté chez 0,7 % des patients. Le traitement par le tovorafénib a été définitivement arrêté en raison d'hémorragies intratumorales chez 2,9 % des patients. Le délai moyen d'apparition depuis le début du traitement par le tovorafénib était de 239,2 jours (médiane : 206 jours ; intervalle : 23 à 671 jours) et la durée moyenne de la première hémorragie intratumorale était de 30,8 jours (médiane : 19,5 jours ; intervalle : 1 jour à 88 jours).

Autres événements hémorragiques

Dans l'étude FIREFLY-1, d'autres événements hémorragiques ont été observés chez 40,1 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 ou plus chez 2,2 % des patients. L'événement hémorragique le plus fréquent (épistaxis) a été rapporté chez 32,1 % des patients et la majorité des cas était de grade 1. Un patient a eu une épistaxis (événement de grade 3). Le délai moyen d'apparition depuis le début du traitement par le tovorafénib était de 124,5 jours (médiane : 77 jours ; intervalle : 4 jours à 617 jours), et la durée moyenne de la première hémorragie était de 78,1 jours (médiane : 9 jours ; intervalle : 1 jour à 428 jours).

Retard de croissance

Les patients traités par le tovorafénib pendant une période allant jusqu'à 24 mois ont présenté une diminution des scores Z pour la taille, par rapport aux valeurs initiales, comparativement aux données de référence appariées selon l'âge et le sexe, bien que l'on puisse s'attendre à ce que les enfants atteints de GBG pédiatrique aient des vitesses de croissance modifiées par rapport à celles des enfants non atteints de cancer. Dans l'étude FIREFLY-1, un retard de croissance a été rapporté chez 44,5 % des patients âgés de 18 ans ou moins. Le retard de croissance a entraîné une interruption de traitement chez 5,1 % des patients et une réduction de dose chez 2,2 % des patients. Parmi les patients qui ont présenté un retard de croissance, avec des radiographies de la main pour évaluer l'âge osseux, il n'y a eu aucun signe de fermeture prématurée des plaques de croissance épiphysaires ou d'avancement de l'âge osseux. Le retard de croissance a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 2,9 % des patients. Les patients suivis après une interruption du traitement par le tovorafénib ont montré une reprise de la vitesse de croissance et une augmentation des scores Z.

Événements hépatiques

Dans l'étude FIREFLY 1, une augmentation des ALAT a été rapportée chez 24,8 % des patients traités par le tovorafénib. Une augmentation des ASAT a été rapportée chez 38 % des patients traités par le tovorafénib. Des augmentations des ALAT et des ASAT de grade ≥ 3 ont été rapportées, respectivement, chez 5,8 % et 2,9 % des patients. De plus, une augmentation de la bilirubine a été rapportée chez 14,6 % des patients. Le délai moyen d'apparition d'une augmentation des ALAT était de 215,3 jours (intervalle : 1 à 672 jours). Le délai moyen d'apparition d'une augmentation des ASAT était de 123,4 jours (intervalle : 12 à 813 jours). Le délai moyen d'apparition d'une augmentation de la bilirubine était de 79,6 jours (intervalle : 13 à 645 jours). Une augmentation des ALAT entraînant une interruption du traitement a été rapportée chez 5,1 % des patients et une réduction de dose chez 1,5 % des patients. Une augmentation des ASAT entraînant une interruption du traitement a été rapportée chez 2,9 % des patients et une réduction de dose chez 0,7 % des patients. Une augmentation de la bilirubine entraînant une interruption du traitement a été observée chez 0,7 % des patients ; aucune réduction de dose n'a été nécessaire.

Créatine phosphokinase sanguine augmentée

Dans l'étude FIREFLY 1, une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine a été rapportée chez 62 % des patients avec des événements de grade ≥ 3 chez 12,4 % des patients. Aucun de ces cas n'était grave. Parmi les patients ayant rapporté une augmentation de la CPK, la majorité (61,2 %) a rapporté une augmentation au cours des 4 premières semaines après le début du traitement par le tovorafénib. Certains patients ont présenté plusieurs épisodes. Une augmentation de la CPK a entraîné une interruption du traitement chez 3,6 % des patients. Le délai moyen d'apparition après le début du traitement par le tovorafénib était de 98,5 jours (médiane : 29 jours ; intervalle : 4 jours à 701 jours). La durée moyenne de la première occurrence de l'événement était de 238,4 jours (médiane : 122 jours ; intervalle : 8 à 926 jours).

Anémie

Dans l'étude FIREFLY 1, une anémie a été rapportée chez 61,3 % des patients. 13,1 % des patients ont rapporté des événements d'anémie de grade ≥ 3 . La majorité de ces patients (54,8 %) a rapporté une anémie dans les 60 jours après le début du traitement par le tovorafénib. Un événement grave a été rapporté chez un patient. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une anémie. Une anémie a nécessité une interruption du traitement ou une modification de la posologie chez 2,2 % des patients. Le délai moyen d'apparition après le début du traitement par le tovorafénib était de 107,4 jours (médiane :

57 jours ; intervalle : 8 jours à 737 jours). La durée moyenne de la première occurrence de l'anémie était de 207,1 jours (médiane : 89,5 jours ; intervalle : 1 jour à 826 jours).

Toxicité cutanée incluant la photosensibilité

Dans l'étude FIREFLY-1, des éruptions cutanées ont été observées chez 83,2 % des patients. La plupart des événements étaient légers, avec des événements de grade ≥ 3 rapportés chez 12,4 % des patients. Les éruptions cutanées ont entraîné une interruption du traitement chez 16,1 % des patients et une réduction de dose chez 8,8 % des patients, et un patient (0,7 %) a arrêté le traitement en raison d'une éruption cutanée prurigineuse. Le délai moyen d'apparition d'une éruption cutanée après le début du traitement par le tovorafénib était de 87,6 jours (médiane : 14,5 jours ; intervalle : 1 jour à 617 jours), et la durée moyenne de la première occurrence d'éruption cutanée était de 103 jours (médiane : 43 jours ; intervalle : 1 jour à 777 jours). Une photosensibilité est survenue chez 14,6 % des patients, dont un événement de grade 3 chez un seul patient (0,7 %), et a entraîné l'interruption du traitement chez un patient (0,7 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'information sur le surdosage avec le tovorafénib. En cas de surdosage, le traitement par le tovorafénib doit être suspendu et le patient doit recevoir un traitement de support avec une surveillance appropriée si nécessaire. Le tovorafénib étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse risque d'être inefficace dans le traitement d'un surdosage par le tovorafénib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteurs de la protéine kinase, inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf (BRAF). Code ATC : L01EC04

Mécanisme d'action

Le tovorafénib est une petite molécule sélective, pénétrant le système nerveux central (SNC), inhibiteur des kinases RAF de type II ciblant la mutation BRAF V600E, les BRAF de type sauvage et les CRAF de type sauvage, incluant les monomères et dimères RAF et les fusions BRAF, en supprimant l'activation de la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) (voir rubrique 5.3).

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

À la dose recommandée de 380 mg/m² de tovorafénib par voie orale une fois par semaine (sans dépasser 600 mg), il n'a pas été observé d'augmentation moyenne de l'intervalle QT > 20 millisecondes.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du tovorafénib a été évaluée chez des patients âgés de 6 mois et plus dans le cadre d'une étude clinique, multicentrique, ouverte et à un seul bras (FIREFLY-1 [bras 1]). Les patients éligibles (n=76), âgés de 6 mois à 25 ans, devaient être atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG)

récidivant ou réfractaire, porteur d'une altération activatrice de BRAF confirmée par des tests dans un laboratoire local. Les patients devaient également avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RANO 2010. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement systémique préalable et présentaient des preuves documentées de progression radiographique. Les patients dont les tumeurs présentaient une ou plusieurs altérations moléculaires activatrices supplémentaires (par exemple, mutations IDH1/2, mutations FGFR) ou les patients dont le diagnostic de neurofibromatose de type 1 (NF1) était connu ou suspecté, ont été exclus de l'étude.

Les patients ont reçu environ 420 mg/m² de tovorafénib par voie orale une fois par semaine (intervalle : 290 à 476 mg/m², soit 0,76 à 1,25 fois la dose recommandée) en fonction de leur surface corporelle, avec une dose maximale de 600 mg jusqu'à la progression de la maladie, la perte du bénéfice clinique ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 12 semaines.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse globale (TRG) des patients, évalué par une revue indépendante sur la base des critères RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), comme critère principal, et les critères RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology*). Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la durée de la réponse, le délai de réponse, le taux de réponse globale (TRG) et la survie sans progression (SSP) par une revue indépendante basée sur les critères RANO-LGG (2011).

L'âge médian était de 8,5 ans (intervalle : 2 à 21 ans) ; 14 patients avaient moins de 6 ans, 42 patients avaient entre 6 et 12 ans, 15 patients avaient entre 12 et 16 ans et 6 patients avaient plus de 16 ans et moins de 25 ans ; 53 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient caucasiens et 93 % avaient un statut de performance Karnofsky/Lansky de 80 à 100. Les patients avaient reçu une médiane de 3 traitements systémiques antérieurs (intervalle : 1 à 9), dont 22 %, 26 %, 21 % et 30 % avaient reçu, respectivement, 1, 2, 3 et > 3 traitements systémiques antérieurs. Les traitements systémiques antérieurs les plus courants étaient des protocoles de chimiothérapie (carboplatine et vincristine). Quarante-six (46) patients (60 %) avaient reçu un traitement antérieur avec un inhibiteur de la voie MAP kinase. Les localisations tumorales les plus fréquentes étaient les voies optiques (51 %), les structures médianes profondes (12 %), le tronc cérébral (8 %), le cervelet (7 %) et l'hémisphère cérébral (5 %). Soixante-trois (63) patients (83 %) présentaient une fusion ou un réarrangement BRAF et 13 patients (17 %) une mutation V600.

La durée médiane du traitement était de 23,7 mois (intervalle : 0,7 à 32,1 mois).

Conformément au protocole, les patients pouvaient également bénéficier d'une pause thérapeutique facultative après avoir terminé 26 cycles de traitement/24 mois de traitement et à la discrétion de l'investigateur : 43 % (33/76) des patients ont bénéficié d'une pause thérapeutique, 14 % (11/76) des patients ont poursuivi le traitement. Parmi les patients ayant bénéficié d'une pause thérapeutique, 3 patients (9,1 %) ont repris le traitement par le tovorafénib après avoir présenté des signes cliniques ou radiographiques de progression de la maladie.

Sur la base des critères RANO-HGG selon une évaluation indépendante, sur les 69 patients évaluable, le taux de réponse globale (TRG) était de 71,0 % (IC à 95 % : 58,8 ; 81,3), avec 23,2 % des patients en réponse complète, 47,8 % en réponse partielle et 21,7 % en stabilisation de la maladie. La durée médiane de la réponse était de 19,7 mois (IC à 95 % : 13,7 ; NE [non estimable]).

Les résultats d'efficacité basés sur les critères RAPNO-LGG sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité basés sur une revue indépendante dans FIREFLY-1 (bras 1)

Critère d'efficacité	RAPNO-LGG N=76*
Taux de réponse globale	
TRG (RC+RP+RM) IC 95 % ^a	52,6 % (40,8 ; 64,2)
Meilleure réponse globale	
Réponse complète (RC), n (%)	0 (0)

Critère d'efficacité	RAPNO-LGG N=76*
Réponse partielle (RP), n (%)	29 (38,2 %)
Réponse mineure (RM), n (%)	11 (14,5 %)
Maladie stable (MS), n (%)	22 (28,9 %)
Progression de la maladie (PM), n (%)	13 (17,1 %)
Durée de la réponse (DdR)	N=40
Médiane (IC à 95 %) ^b , en mois	18,0 (12,0 ; 22,8)
Taux de DdR à ≥ 12 mois (IC à 95 %) ^b	65,0 % (48,2 % ; 77,6 %)
Taux de DdR à ≥ 24 mois (IC à 95 %) ^b	25,6 % (11,4 % ; 42,6 %)

Abréviations : RAPNO-LGG = évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique pour les gliomes de bas grade (*Response Assessment in Paediatric Neuro Oncology for Low Grade Glioma*) ; IC = intervalle de confiance.

* Au moins une lésion mesurable selon les critères d'imagerie pertinents au début de l'étude, sur la base des critères RAPNO-LGG.

^a Basé sur l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson.

^b Basé sur l'estimation de Kaplan-Meier.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé jusqu'en juillet 2030, l'obligation de soumettre les résultats de l'étude FIREFLY 2, réalisée avec Ojemda dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du gliome pédiatrique de bas grade (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du tovorafénib sont présentés sous forme de moyenne (coefficient de variation ou CV en %) sauf mention contraire. D'après la modélisation pharmacocinétique de population, la concentration maximale à l'état d'équilibre (C_{max}) du tovorafénib est de 6,9 µg/mL (23 %) et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) est de 508 µg.h/mL (31 %). Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du tovorafénib est de 12 jours (33 %). L'exposition au tovorafénib augmente de manière proportionnelle à la dose. Aucune accumulation cliniquement significative du tovorafénib n'est observée.

Absorption

D'après une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, le délai médian (minimum ; maximum) pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du tovorafénib est de 3 heures (1,5 ; 4 heures) après l'administration d'une dose unique sous forme de comprimés ou de suspension buvable.

Effet des aliments

D'après une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la C_{max} et l'ASC du tovorafénib après l'administration de comprimés

avec un repas riche en graisses (environ 859 calories au total, 54 % de graisses) par rapport à l'administration à jeun, mais le T_{max} a été retardé à 6,5 heures.

Distribution

D'après le modèle de pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution du tovorafénib est de 60 L/m² (23 %). Le tovorafénib est lié à 97,5 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro*. Le tovorafénib est fortement lié à l'albumine (\approx 95 %) et modérément lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AGP) (\approx 42 %).

Biotransformation

Le tovorafénib est principalement métabolisé par l'aldéhyde oxydase et le CYP2C8 *in vitro*. Les CYP3A, CYP2C9 et CYP2C19 métabolisent le tovorafénib dans une moindre mesure.

Études sur les interactions médicamenteuses

Études *in vitro*

Enzymes CYP450 : Le tovorafénib inhibe les CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A, mais n'inhibe pas les CYP1A2, CYP2B6 et CYP2D6 potentiellement à des concentrations cliniquement pertinentes. Le tovorafénib est un inducteur des CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19 potentiellement à des concentrations cliniquement pertinentes.

Systèmes de transport : Le tovorafénib n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP ou *Breast Cancer Resistance Protein*), de la glycoprotéine P (P-gp), de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Le tovorafénib n'a pas été évalué comme substrat des OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K et OCT2. Le tovorafénib inhibe potentiellement les BCRP, OATP1B1, OATP1B3 et MATE1 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

D'après la modélisation pharmacocinétique de la population, la demi-vie terminale du tovorafénib est d'environ 56 heures (33 %) et la clairance apparente est de 0,7 L/h/m² (31 %). D'après l'étude clinique réalisée chez des volontaires sains, après l'administration d'une dose orale unique de tovorafénib radiomarqué, 66,1% de la dose totale radiomarquée a été retrouvée dans les fèces (8,6 % sous forme inchangée) et 28,7% de la dose a été retrouvée dans les urines (0,2 % sous forme inchangée).

Populations particulières

Population pédiatrique

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction de l'âge (intervalle : 1 à 94 ans). La C_{max} et l'ASC chez les patients pédiatriques âgés de 11 mois à 17 ans se situaient dans l'intervalle des valeurs observées chez les adultes recevant la même dose par surface corporelle.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement significative du tovorafénib n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe \geq 30 ml/min/1,73 m² calculé par l'équation de Schwartz ou l'équation MDRD). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m²).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population réalisée à partir des données issues des études cliniques, aucune différence cliniquement significative du tovorafénib n'a été observée chez les patients présentant des anomalies légères des tests de la fonction hépatique (définies par des

valeurs de bilirubine \leq limite supérieure de la normale (LSN) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) $>$ LSN, ou de bilirubine $>$ 1 à 1,5 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT). Le tovorafénib n'a pas été étudié chez les patients présentant des anomalies modérées des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine $>$ 1,5 à 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) ou des anomalies sévères des tests de la fonction hépatique (définies par une valeur de bilirubine totale $>$ 3 fois la LSN quelle que soit la valeur d'ASAT) (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction de l'origine ethnique (caucasien, noir, asiatique).

Genre

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du tovorafénib en fonction du sexe.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'exposition au tovorafénib est associée à une réduction des scores Z de la taille par rapport à l'âge chez les patients pédiatriques. Le risque de réduction de la taille par rapport à l'âge persiste pendant le traitement par le tovorafénib. Une exposition plus importante au tovorafénib a été associée à un risque augmenté d'effets indésirables tels que des rashes et une élévation des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) (voir rubrique 4.8). La relation exposition-réponse pour le taux de réponse global basé sur RAPNO-LGG n'était pas cliniquement significative dans l'intervalle de doses de 290 à 476 mg/m² (0,76 à 1,25 fois la dose recommandée).

5.3 Données de sécurité préclinique

In vitro, le tovorafénib, à des concentrations cliniquement pertinentes, a augmenté la phosphorylation des ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) dans les cellules présentant une perte de fonction du gène NF1 (NF1-LOF), suggérant une activation plutôt qu'une inhibition de la voie MAP kinase. Dans un modèle murin NF1 génétiquement modifié présentant un neurofibrome plexiforme sans altération BRAF, le tovorafénib n'a pas eu d'activité antitumorale (voir rubrique 4.4) et, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, une augmentation du volume tumoral a été observée chez 2 souris sur 12 (environ 17 %).

Dans les cellules HEK293 transfectées avec hERG, le canal hERG a été inhibé, indiquant un potentiel de prolongation de l'intervalle QT. La concentration inhibitrice à 50 % était de 8,9 μ mol/L, soit 32 fois supérieure à la concentration plasmatique non liée chez l'adulte aux doses cliniques.

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'Homme et pourraient être pertinents pour l'utilisation clinique.

Le tovorafénib ne s'est pas révélé cancérigène dans une étude de 26 semaines (ou 6 mois) chez des souris transgéniques à des expositions d'environ 0,6 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose recommandée chez l'Homme.

Sur la base d'études *in vitro* et *in vivo*, le tovorafénib n'est pas considéré comme génotoxique à des expositions cliniquement pertinentes.

Dans une étude préliminaire sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, une perte totale de la portée due à des résorptions précoces a été observée chez toutes les femelles exposées à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux de la dose recommandée chez l'Homme. En conséquence, aucun fœtus n'était disponible pour un examen plus approfondi, ce qui explique l'absence d'autres études sur le développement (études pivotales sur le développement embryono-fœtal et étude sur le développement prénatal et postnatal).

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats femelles, le tovorafénib a diminué le nombre de grossesses, de corps jaunes et d'embryons vivants, et a augmenté

les pertes post-implantatoires à des doses aussi faibles qu'approximativement 0,8 fois l'exposition humaine à la dose recommandée sur la base de l'ASC.

Dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat d'une durée allant jusqu'à 3 mois, les observations liées au tovorafénib chez les rats femelles comprenaient une augmentation réversible de l'épaisseur de la muqueuse vaginale, une augmentation de la taille et/ou du nombre des corps hémorragiques ovariens et des hémorragies ovariennes, et des follicules kystiques non réversibles, une diminution des corps jaunes et une hyperplasie des cellules interstitielles ont été observés dans les ovaires à des doses environ 0,4 fois l'exposition humaine à la dose recommandée sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, le tovorafénib a réduit le poids de l'épididyme et des testicules, en corrélation avec une dégénérescence/atrophie tubulaire réversible des testicules et une réduction des spermatozoïdes épидидymaires à des doses environ 0,3 fois l'exposition humaine à la dose recommandée sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Copovidone
Cellulose microcristalline
Mannitol (E421)
Laurylsulfate de sodium
Siméticone
Maltodextrine
Silice colloïdale anhydre
Sucralose
Arôme artificiel de fraise (contenant de la maltodextrine, de la triacétine et des arômes artificiels)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Poudre pour suspension buvable :
3 ans.

Suspension buvable reconstituée :
15 minutes.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type III de 30 mL avec un scellage par induction et un capuchon en polypropylène blanc.

Chaque boîte contient un flacon, une seringue pour administration orale de 20 mL et un adaptateur pour flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

- Les instructions d'utilisation doivent être lues attentivement avant chaque préparation d'une dose d'Ojemda.
- Le médecin ou le pharmacien doit montrer au patient ou à l'aidant comment préparer, mesurer et administrer correctement une dose d'Ojemda.
- Le flacon est en verre. Ce médicament ne doit pas être utilisé si le flacon est cassé ou endommagé, ou si l'opercule de sécurité sous le bouchon est cassé ou manquant.
- Utiliser uniquement 14 mL d'eau à température ambiante pour préparer Ojemda.
- Utiliser au maximum 12 mL d'Ojemda à partir de chaque flacon préparé. Si la dose prescrite est supérieure à 12 mL (300 mg), répartissez la dose de manière aussi égale que possible entre chaque flacon préparé (par exemple, respectivement 6 mL et 7 mL pour une dose de 325 mg). Préparez le premier flacon et administrez la dose avant de préparer le deuxième flacon.
- Chaque dose doit être administrée dans les 15 minutes suivant la préparation du médicament.

Instructions pour la reconstitution d'Ojemda poudre pour suspension buvable

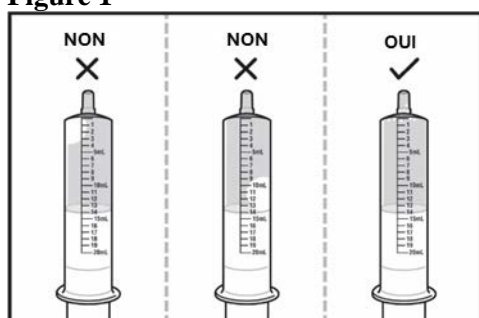
Remarque : si plusieurs flacons sont nécessaires pour obtenir la dose prescrite, ils doivent être préparés un par un. Répartissez la dose aussi équitablement que possible entre chaque flacon préparé. Cette procédure doit être effectuée sur une surface de travail propre et plane, avec des mains propres.

Etape 1 : remplissez à moitié un gobelet avec de l'eau à température ambiante. **N'utilisez pas d'eau froide.**

Etape 2 : tirez sur le piston de la seringue pour administration orale pour aspirer de l'eau exactement jusqu'au repère 14 mL.

Etape 3 : Tournez l'embout de la seringue pour administration orale vers le haut et vérifiez qu'il n'y a pas de bulles d'air. Si de grosses bulles d'air apparaissent dans la seringue pour administration orale, expulsez l'eau dans la tasse, puis aspirez à nouveau l'eau jusqu'au repère de **14 mL**. **Répétez cette étape** jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grosses bulles d'air. Les petites bulles d'air ne posent pas de problème (voir figure 1).

Figure 1



Etape 4 : Ouvrez le flacon contenant la poudre en appuyant fermement sur le bouchon et en le tournant vers la gauche (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre). N'utilisez pas le produit si le flacon est cassé, endommagé ou si l'opercule de sécurité sous le bouchon est cassé ou manquant. **Ne jetez pas** le bouchon.

Etape 5 : À l'aide de la seringue pour administration orale, injectez exactement 14 mL d'eau dans le flacon (voir figure 2). Remettez immédiatement le bouchon sur le flacon en appuyant vers le bas tout en le tournant vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre). Agitez bien le flacon pendant 60 secondes dans toutes les directions.

Retournez le flacon pour vérifier qu'il ne reste pas de poudre collée à l'intérieur (voir figure 3). Si vous voyez encore de la poudre dans le flacon, continuez à agiter le flacon pendant 15 secondes supplémentaires jusqu'à ce que vous ne voyiez plus de poudre à l'intérieur. **N'agitez pas le flacon**

pendant plus de 2 minutes au total. Si vous voyez encore de la poudre dans le flacon, demandez un nouveau flacon.

Figure 2

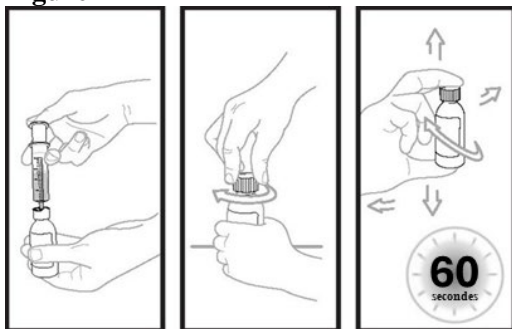
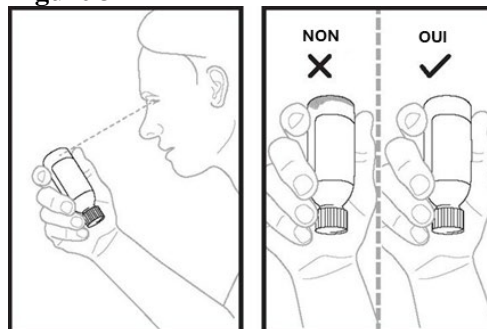


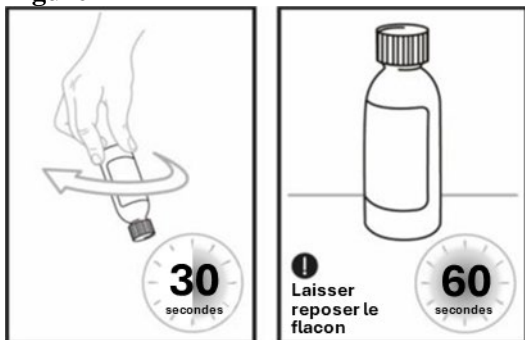
Figure 3



Etape 6 : Retournez à nouveau le flacon et faites-le tourner pendant 30 secondes (voir figure 4). Retirez le bouchon et vérifiez qu'aucun résidu solide ne s'est accumulé dans le goulot du flacon. Si vous constatez la présence de particules solides dans le goulot du flacon lorsque vous retirez le bouchon, rebouchez le flacon, retournez-le et faites-le tourner pendant 15 secondes supplémentaires. Laissez reposer le flacon pendant 60 secondes afin que la majeure partie de la mousse se dissipe.

Remarque : la formation de mousse dans la bouteille réduira la quantité d'Ojemda pour suspension buvable.

Figure 4



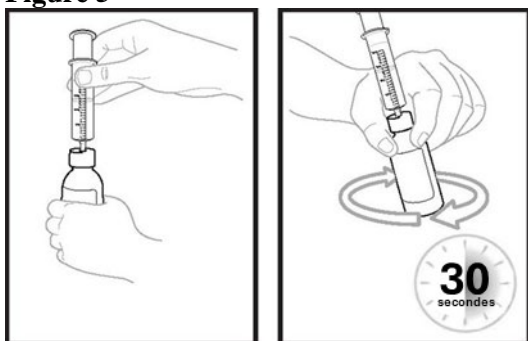
Etape 7 : Insérez fermement l'adaptateur pour flacon dans le flacon en le poussant au maximum dans le haut du flacon. Le bord supérieur de l'adaptateur doit être au même niveau que le haut du flacon.

Ne retirez pas l'adaptateur pour flacon une fois qu'il est inséré dans le flacon.

Etape 8 : Vérifiez la dose prescrite en millilitres (mL). Aspirez de l'air dans la seringue pour administration orale en tirant sur le piston jusqu'à atteindre la dose prescrite.

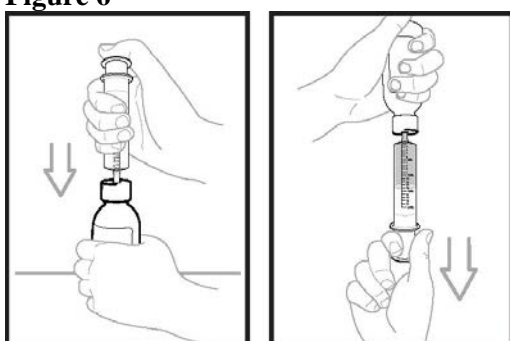
Etape 9 : Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur pour flacon. L'embout de la seringue pour administration orale doit s'insérer parfaitement dans l'orifice de l'adaptateur pour flacon. Une fois la seringue pour administration orale en place et en tenant le flacon à l'endroit où l'embout de la seringue pour administration orale s'insère dans l'adaptateur pour flacon, agitez la suspension buvable en appliquant des mouvements circulaires pendant 30 secondes (voir figure 5).

Figure 5



Etape 10 : Injectez l'air contenu dans la seringue pour administration orale dans le flacon (voir figure 6). Maintenez la seringue pour administration orale en place et retournez le flacon. Pour mesurer la dose prescrite, maintenez l'embout de la seringue pour administration orale vers le haut et tirez sur le piston jusqu'à ce que le haut du piston s'aligne avec la dose prescrite en millilitres.

Figure 6



Etape 11 : Alors que la seringue est encore insérée dans l'adaptateur du flacon, éliminez les bulles d'air présentes dans la seringue pour administration orale en repoussant doucement la suspension Ojemda dans le flacon, puis en tirant à nouveau sur le piston pour aspirer la dose prescrite.

Répétez cette étape jusqu'à ce qu'il ne reste plus ou presque plus de bulles d'air ou si vous avez prélevé une dose incorrecte dans la seringue pour administration orale. N'utilisez pas plus de 12 mL d'Ojemda à partir de chaque flacon préparé.

Etape 12 : Laissez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur du flacon et redressez avec précaution le flacon. Replacez le flacon sur une surface plane. Retirez lentement l'embout de la seringue pour administration orale de l'adaptateur du flacon en tirant doucement vers le haut. **Ojemda est prêt à être administré.**

Administration à l'aide d'une seringue pour administration orale

Une fois la suspension préparée, placez l'embout de la seringue pour administration orale vers l'intérieur de la bouche, l'embout touchant l'intérieur de l'une des joues, puis faites lentement couler le médicament dans la bouche en appuyant sur le piston.

N'appuyez pas avec force sur le piston. Cela pourrait provoquer un étouffement. Laissez l'enfant avaler pendant l'administration d'Ojemda.

Administration à l'aide d'une sonde de nutrition entérale

Utilisez uniquement une sonde de nutrition entérale d'une taille minimale de 12 Fr. Rincez la sonde d'alimentation conformément aux instructions du fabricant avant d'administrer la suspension. Utilisez une seringue ENFit pour prélever la suspension du flacon, puis administrez la suspension dans la sonde de nutrition à l'aide d'un adaptateur ENFit. Enfin, rincez la sonde de nutrition entérale après l'administration conformément aux instructions du fabricant.

Si 2 flacons sont nécessaires pour préparer la dose requise, répétez les étapes 1 à 12 et administrez immédiatement le reste de la dose. Veillez à administrer la totalité de la dose d'Ojemda.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2025/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : JJ mois AAAA

Date du dernier renouvellement : JJ mois AAAA

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités Du Plateau De Signes
Chemin Départemental 402
Signes 83870
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du tovorafénib dans le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) présentant une fusion ou un réarrangement BRAF ou une mutation BRAF V600, le titulaire de l'AMM doit réaliser et soumettre le rapport final de l'étude de phase III randomisée, en groupes parallèles et à deux bras (FIREFLY-2) pour évaluer l'efficacité et la sécurité du tovorafénib en monothérapie par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade porteur d'une altération activatrice du gène <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i> (RAF) nécessitant un traitement systémique de première ligne.	30 avril 2032
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit générer des données pharmacocinétiques supplémentaires chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans et soumettre un modèle de pharmacocinétique de population actualisé intégrant ces données, y compris une évaluation de l'exposition systémique et, si nécessaire, des recommandations posologiques révisées pour ce sous-groupe de patients.	30 avril 2032

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ojemda 100 mg, comprimé pelliculé
tovorafénib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tovorafénib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

16 comprimés pelliculés

20 comprimés pelliculés

24 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2025/001 16 comprimés pelliculés
EU/1/26/2025/002 20 comprimés pelliculés
EU/1/26/2025/003 24 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ojemda 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOSOUDES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ojemda 100 mg, comprimé
tovorafenib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ipsen Pharma

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ojemda 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable
tovorafénib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, un flacon de suspension buvable contient 300 mg de tovorafénib dans 12 mL à une concentration de 25 mg/mL

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable.
Contient 1 flacon, 1 adaptateur de flacon, 1 seringue pour administration orale.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
A usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A utiliser dans les 15 minutes suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2025/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ojemda 25 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ojemda 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable
tovorafénib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, un flacon de suspension buvable contient 300 mg de tovorafénib dans 12 mL à une concentration de 25 mg/mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable.
A usage unique.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire les instructions d'utilisation avant reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
A utiliser dans les 15 minutes suivant la reconstitution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2025/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ojemda 100 mg, comprimé pelliculé tovorafénib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations contenues dans cette notice sont destinées à vous ou à votre enfant - mais dans la notice, il est uniquement indiqué "votre enfant".

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ojemda et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Ojemda ?
3. Comment donner Ojemda ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ojemda ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ojemda et dans quels cas est-il utilisé ?

Ojemda contient la substance active appelée tovorafénib et appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs des protéines kinases.

Il est utilisé chez les patients âgés de 6 mois et plus pour traiter un gliome pédiatrique de bas grade. Il s'agit d'un type de tumeur cérébrale qui se forme dans les cellules gliales qui soutiennent et protègent les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. Les gliomes sont classés selon un grade allant de 1 à 4, qui indique le degré d'agressivité des cellules tumorales. Les grades 1 et 2 sont considérés comme des gliomes de bas grade.

Ojemda est utilisé chez les patients âgés de 6 mois et plus dont la tumeur cérébrale :

- présente une anomalie du gène BRAF (fusion ou réarrangement BRAF, ou mutation BRAF V600), et ;
- a récidivé après un traitement antérieur ou n'a pas répondu à un traitement antérieur.

Le médecin effectuera un test pour s'assurer qu'Ojemda convient à votre enfant avant de commencer le traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Ojemda ?

Ne donner jamais Ojemda

- si votre enfant est allergique au tovorafénib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant de donner Ojemda. Le médecin doit savoir si votre enfant :

- a des **problèmes de saignement**. **Ojemda peut causer des problèmes de saignement, y compris des saignements à l'intérieur de la tumeur**. L'utilisation de médicaments qui empêchent le sang de coaguler, tels que les anticoagulants ou les antiagrégants plaquettaires, peut augmenter le risque de ces problèmes de saignement pendant le traitement par Ojemda. Si des problèmes de saignement surviennent, le médecin peut suspendre le traitement par Ojemda, le reprendre à une dose réduite ou l'arrêter définitivement en fonction de leur sévérité. Informez immédiatement votre médecin si des symptômes surviennent chez votre enfant, comme par exemple :
 - des saignements de nez,
 - des maux de tête,
 - des crachats de sang ou de caillots sanguins,
 - des vomissements de sang ou vomissements ressemblant à du marc de café,
 - des selles rouges ou noires ressemblant à du goudron,
 - une confusion,
 - des troubles de l'élocution,
 - des vertiges,
 - une sensation de faiblesse.

- a des **problèmes de peau**. Ojemda peut provoquer des éruptions cutanées, incluant une photosensibilité (une affection où la peau devient très sensible au soleil ou à d'autres formes de rayons ultraviolets et peut facilement brûler). Vous devez essayer d'éviter l'exposition directe de votre enfant au soleil car cela peut provoquer des réactions cutanées. Utilisez des mesures de précaution telles qu'un écran solaire (facteur de protection solaire SPF \geq 50), des lunettes de soleil et/ou des vêtements de protection pendant le traitement par Ojemda. Le médecin peut suspendre le traitement, réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité de la réaction. Informez immédiatement votre médecin si des symptômes surviennent chez votre enfant, comme par exemple :
 - l'apparition de boutons sur des zones décolorées de la peau,
 - des desquamations, des rougeurs ou une irritation cutanée,
 - des cloques,
 - une éruption cutanée.

Ce que le médecin de votre enfant vérifiera avant et pendant le traitement

- Votre enfant aura des analyses de sang afin de vérifier le bon fonctionnement de son foie avant le début du traitement, un mois après le début du traitement et régulièrement pendant le traitement par Ojemda. En effet, Ojemda peut provoquer des problèmes hépatiques. Si cela se produit, le médecin peut suspendre ou arrêter définitivement le traitement, ou réduire la dose.
- Le médecin surveillera la croissance de votre enfant avant de commencer le traitement, régulièrement pendant le traitement et une fois le traitement arrêté. En effet, Ojemda peut ralentir la vitesse de croissance de votre enfant.

Enfants de moins de 6 mois

Ojemda n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois. Il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Ojemda

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de commencer le traitement par Ojemda si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ceci est très important car certains médicaments peuvent affecter le fonctionnement d'Ojemda ou rendre plus probable l'apparition d'effets indésirables chez votre enfant. Ojemda peut également affecter le fonctionnement d'autres médicaments.

- le gemfibrozil, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et de graisses dans le sang,
- la carbamazépine, un médicament utilisé pour arrêter les crises d'épilepsie,
- le tacrolimus, un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire de votre corps ou empêcher votre corps de rejeter un organe transplanté,
- les médicaments contraceptifs : si vous utilisez des contraceptifs hormonaux par voie orale, vous devez également utiliser une méthode contraceptive barrière fiable (voir rubrique Grossesse, allaitement et fertilité).

Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère si votre enfant prend l'un de ces médicaments (ou si vous n'êtes pas sûr). Le médecin peut décider d'adapter la posologie.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Bien que ce médicament soit principalement destiné aux jeunes enfants, il peut être utilisé chez les patientes plus âgées en âge de procréer. Cette section s'adresse à ces patientes.

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l'être, demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Ojemda peut potentiellement nuire à l'enfant à naître.
- Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez immédiatement le médecin. Les données issues d'études chez les animaux ont montré qu'Ojemda peut nuire à l'enfant à naître.

Si votre enfant est en âge de procréer, le médecin effectuera un test avant de commencer le traitement par Ojemda.

Contraception

Si votre enfant peut devenir enceinte, elle doit utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par Ojemda et pendant au moins 28 jours après la dernière prise d'Ojemda.

Les méthodes contraceptives contenant des hormones (telles que les pilules contraceptives, les injections ou les patches) peuvent être inefficaces pendant le traitement par Ojemda. Une méthode de contraception barrière efficace et non hormonale (par exemple un préservatif) doit être utilisée pour éviter le risque de grossesse pendant le traitement par Ojemda. Demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère.

Si votre garçon est susceptible de concevoir un enfant, votre enfant doit utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant le traitement par Ojemda et pendant les deux semaines qui suivent la dernière prise du médicament Ojemda.

Allaitement

On ne sait pas si Ojemda passe dans le lait maternel. Votre enfant ne doit pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Parlez avec le médecin de la meilleure façon de nourrir le bébé pendant cette période.

Fertilité

Les effets d'Ojemda sur la fertilité ne sont pas connus. Ce médicament peut potentiellement avoir un impact sur la fertilité des hommes et des femmes et ces effets peuvent être irréversibles. Les options permettant d'améliorer les chances de votre enfant d'avoir des enfants ultérieurement doivent être discutées avec le médecin de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ojemda peut avoir des effets secondaires qui peuvent affecter l'aptitude de votre enfant à conduire, à faire du vélo ou de la trottinette, à utiliser des machines ou à participer à d'autres activités qui nécessitent de la vigilance. Si votre enfant a des problèmes de vision, s'il se sent fatigué ou faible, ou si son niveau d'énergie est bas, il doit éviter ces activités.

La description de ces effets se trouve à la rubrique 4.

Si vous avez des doutes, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. La maladie de votre enfant, ses symptômes et son traitement peuvent également affecter sa capacité à participer à de telles activités.

Ojemda contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé de 100 mg, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment donner Ojemda ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications du médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès du médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose administrer ?

Le médecin déterminera la posologie appropriée d'Ojemda en fonction de la taille et du poids (surface corporelle) de votre enfant.

Le médecin pourra décider de réduire la posologie si votre enfant présente des effets secondaires.

Le traitement sera poursuivi tant que votre enfant en tirera des bénéfices et qu'aucun effet secondaire inacceptable ne l'affectera.

Comment l'administrer ?

Votre enfant doit avaler les comprimés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Si votre enfant ne peut pas avaler les comprimés, Ojemda est également disponible sous forme de poudre pour suspension buvable.

Donnez Ojemda une fois par semaine, pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez administré plus d'Ojemda que vous n'auriez dû

Si vous avez administré trop d'Ojemda, **contactez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère** pour obtenir des conseils. Si possible, montrez-leur l'emballage d'Ojemda et cette notice.

Si vous oubliez d'administrer Ojemda

- Si la prise de la dose hebdomadaire d'Ojemda est retardée de 3 jours ou moins, administrez-la dès que vous vous en rendez compte. Administrez la dose suivante à votre enfant le jour habituellement prévu.
- Si la prise de la dose d'Ojemda est retardée de plus de 3 jours, ne l'administrez pas et administrez la dose suivante à votre enfant le jour habituellement prévu.

Si votre enfant vomit après avoir pris Ojemda

Si votre enfant vomit immédiatement après avoir pris Ojemda, administrez-lui à nouveau la dose. Si vous ne savez pas si vous devez lui donner une autre dose, contactez votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez de donner Ojemda

Donnez Ojemda aussi longtemps que le médecin le recommande. N'arrêtez pas le traitement sauf si le médecin vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :

- Saignement important, tel qu'un saignement de nez qui ne s'arrête pas.

- Signes de saignement tumoral, tels que picotements soudains, faiblesse, engourdissement ou maux de tête soudains et violents, nausées ou vomissements, confusion ou troubles de l'élocution.
- Éruption cutanée, éruption cutanée de type acnéique, desquamation, rougeur ou irritation de la peau, boutons ou petites papules, cloques. Ces symptômes peuvent être des signes d'éruptions cutanées graves.
- Coup de soleil après une exposition au soleil. Il est recommandé de prendre des mesures de précaution contre l'exposition à la lumière, telles que l'utilisation d'un écran solaire (facteur de protection solaire SPF \geq 50), de lunettes de soleil et/ou de vêtements de protection).

Autres effets secondaires possibles

Très fréquents (*peuvent affecter plus d'1 personne sur 10*)

- Modifications de la couleur des cheveux et des poils
- Fatigue
- Faible taux de globules rouges dans le sang ce qui peut causer de la fatigue et une peau pâle (anémie)
- Augmentation des taux d'enzymes (créatine-phosphokinase sanguine ou CPK), une enzyme libérée dans le sang lorsque les muscles sont lésés
- Vomissements
- Faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Maux de tête
- Peau sèche
- Fièvre (pyrexie)
- Croissance lente (retard de croissance)
- Acné
- Augmentation des taux d'enzymes présentes dans le foie de votre enfant (augmentation de l'aspartate aminotransférase)
- Augmentation des taux d'enzymes (augmentation des lactates-déshydrogénases ou LDH dans le sang), ce qui peut indiquer que votre enfant présente un certain type de lésion tissulaire
- Nausées
- Constipation
- Infection du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- Gonflements (œdème)
- Infection autour de l'ongle (périonyxis)
- Diminution de l'appétit
- Douleurs au ventre (douleurs abdominales)
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)
- Démangeaisons cutanées (prurit)
- Diarrhée
- Perte de poids (poids diminué)
- Augmentation des taux d'enzymes présentes dans le foie de votre enfant (augmentation de l'alanine aminotransférase)
- Douleurs dans les jambes et les bras (douleurs dans les extrémités)
- Changements de couleur de la peau (dyschromie cutanée)
- Perte de cheveux et des poils (alopécie)
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Diminution du nombre de lymphocytes, un type de globules blancs
- Augmentation des taux d'un produit de dégradation des globules rouges (augmentation de la bilirubine sanguine)
- Faible taux d'albumine dans le sang (hypoalbuminémie)
- Faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Infection virale

- Diminution du nombre de globules blancs
- Rougeurs cutanées (bouffées vasomotrices)

Fréquents (*peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Augmentation du nombre d'éosinophiles, un type de globules blancs
- Inflammation des bords des paupières (blépharite)
- Sécheresse oculaire

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ojemda

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes d'effraction.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ojemda

- La substance active est le tovorafénib. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tovorafénib.

- Les autres composants sont :

Comprimé : silice colloïdale anhydre, copovidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline

Pelliculage : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Comment se présente Ojemda et contenu de l'emballage extérieur

Ojemda 100 mg, comprimé pelliculé se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé orange, ovale, portant l'inscription « 100 » sur une face et « D101 » sur l'autre. Ils sont présentés dans des plaquettes thermoformées de 4, 5 ou 6 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 16, 20 ou 24 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

Fabricant

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités Du Plateau De Signes,
Chemin Départemental 402
Signes 83870
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa>

Notice : Information du patient

Ojemda 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable tovorafénib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament car elle contient des informations importantes.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations contenues dans cette notice sont destinées à vous ou à votre enfant - mais dans la notice, il est uniquement indiqué "votre enfant".

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ojemda et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Ojemda ?
3. Comment donner Ojemda ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ojemda ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ojemda et dans quels cas est-il utilisé ?

Ojemda contient la substance active appelée tovorafénib et appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs des protéines kinases.

Il est utilisé chez les patients âgés de 6 mois et plus pour traiter un gliome pédiatrique de bas grade. Il s'agit d'un type de tumeur cérébrale qui se forme dans les cellules gliales qui soutiennent et protègent les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière. Les gliomes sont classés selon un grade allant de 1 à 4, qui indique le degré d'agressivité des cellules tumorales. Les grades 1 et 2 sont considérés comme des gliomes de bas grade.

Ojemda est utilisé chez les patients âgés de 6 mois et plus dont la tumeur cérébrale :

- présente une anomalie du gène BRAF (fusion ou réarrangement BRAF, ou mutation BRAF V600), et ;
- a récidivé après un traitement antérieur ou n'a pas répondu à un traitement antérieur.

Le médecin effectuera un test pour s'assurer qu'Ojemda convient à votre enfant avant de commencer le traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Ojemda ?

Ne donner jamais Ojemda

- si votre enfant est allergique au tovorafénib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant de donner Ojemda. Le médecin doit savoir si votre enfant :

- a des **problèmes de saignement**. **Ojemda peut causer des problèmes de saignement, y compris des saignements à l'intérieur de la tumeur**. L'utilisation de médicaments qui empêchent le sang de coaguler, tels que les anticoagulants ou les antiagrégants plaquettaires, peut augmenter le risque de ces problèmes de saignement pendant le traitement par Ojemda. Si des problèmes de saignement surviennent, le médecin peut suspendre le traitement par Ojemda, le reprendre à une dose réduite ou l'arrêter définitivement en fonction de leur sévérité. Informez immédiatement votre médecin si des symptômes surviennent chez votre enfant, comme par exemple :
 - des saignements de nez,
 - des maux de tête,
 - des crachats de sang ou de caillots sanguins,
 - des vomissements de sang ou vomissements ressemblant à du marc de café,
 - des selles rouges ou noires ressemblant à du goudron,
 - une confusion,
 - des troubles de l'élocution,
 - des vertiges,
 - une sensation de faiblesse.

- a des **problèmes de peau**. Ojemda peut provoquer des éruptions cutanées, incluant une photosensibilité (une affection où la peau devient très sensible au soleil ou à d'autres formes de rayons ultraviolets et peut facilement brûler). Vous devez essayer d'éviter l'exposition directe de votre enfant au soleil car cela peut provoquer des réactions cutanées. Utilisez des mesures de précaution telles qu'un écran solaire (facteur de protection solaire SPF ≥ 50), des lunettes de soleil et/ou des vêtements de protection pendant le traitement par Ojemda. Le médecin peut suspendre le traitement, réduire la dose ou arrêter définitivement le traitement en fonction de la sévérité de la réaction. Informez immédiatement votre médecin si des symptômes surviennent chez votre enfant, comme par exemple :
 - l'apparition de boutons sur des zones décolorées de la peau,
 - des desquamations, des rougeurs ou une irritation cutanée,
 - des cloques,
 - une éruption cutanée.

Ce que le médecin de votre enfant vérifiera avant et pendant le traitement

- Votre enfant aura des analyses de sang afin de vérifier le bon fonctionnement de son foie, avant le début du traitement, un mois après le début du traitement et régulièrement pendant le traitement par Ojemda. En effet, Ojemda peut provoquer des problèmes hépatiques. Si cela se produit, le médecin peut suspendre ou arrêter définitivement le traitement, ou réduire la dose.
- Le médecin surveillera la croissance de votre enfant avant de commencer le traitement, régulièrement pendant le traitement et une fois le traitement arrêté. En effet, Ojemda peut ralentir la vitesse de croissance de votre enfant.

Enfants de moins de 6 mois

Ojemda n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois. Il n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Ojemda

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de commencer le traitement par Ojemda si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Ceci est très important car certains médicaments peuvent affecter le fonctionnement d'Ojemda ou rendre plus probable l'apparition d'effets indésirables chez votre enfant. Ojemda peut également affecter le fonctionnement d'autres médicaments.

- le gemfibrozil, un médicament utilisé pour traiter les taux élevés de cholestérol et de graisses dans le sang,
- la carbamazépine, un médicament utilisé pour arrêter les crises d'épilepsie,
- le tacrolimus, un médicament utilisé pour supprimer le système immunitaire de votre corps ou empêcher votre corps de rejeter un organe transplanté,
- les médicaments contraceptifs : si vous utilisez des contraceptifs hormonaux par voie orale, vous devez également utiliser une méthode contraceptive barrière fiable (voir rubrique Grossesse, allaitement et fertilité).

Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère si votre enfant prend l'un de ces médicaments (ou si vous n'êtes pas sûr). Le médecin peut décider d'adapter la posologie.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Bien que ce médicament soit principalement destiné aux jeunes enfants, il peut être utilisé chez les patientes plus âgées en âge de procréer. Cette section s'adresse à ces patientes.

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pouvez l'être, demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Ojemda peut potentiellement nuire à l'enfant à naître.
- Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament, informez immédiatement le médecin. Les données issues d'études chez les animaux ont montré qu'Ojemda peut nuire à l'enfant à naître.

Si votre enfant est en âge de procréer, le médecin effectuera un test avant de commencer le traitement par Ojemda.

Contraception

Si votre enfant peut devenir enceinte, elle doit utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par Ojemda et pendant au moins 28 jours après la dernière prise d'Ojemda.

Les méthodes contraceptives contenant des hormones (telles que les pilules contraceptives, les injections ou les patches) peuvent être inefficaces pendant le traitement par Ojemda. Une méthode de contraception barrière efficace et non hormonale (par exemple un préservatif) doit être utilisée pour éviter le risque de grossesse pendant le traitement par Ojemda. Demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère.

Si votre garçon est susceptible de concevoir un enfant, votre enfant doit utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant le traitement par Ojemda et pendant les deux semaines qui suivent la dernière prise du médicament Ojemda.

Allaitement

On ne sait pas si Ojemda passe dans le lait maternel. Votre enfant ne doit pas allaiter pendant le traitement et pendant les 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Parlez avec le médecin de la meilleure façon de nourrir le bébé pendant cette période.

Fertilité

Les effets d'Ojemda sur la fertilité ne sont pas connus. Ce médicament peut potentiellement avoir un impact sur la fertilité des hommes et des femmes et ces effets peuvent être irréversibles. Les options permettant d'améliorer les chances de votre enfant d'avoir des enfants ultérieurement doivent être discutées avec le médecin de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ojemda peut avoir des effets secondaires qui peuvent affecter l'aptitude de votre enfant à conduire, à faire du vélo ou de la trottinette, à utiliser des machines ou à participer à d'autres activités qui

nécessitent de la vigilance. Si votre enfant a des problèmes de vision, s'il se sent fatigué ou faible, ou si son niveau d'énergie est bas, il doit éviter ces activités.

La description de ces effets se trouve à la rubrique 4.

Si vous avez des doutes, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. La maladie de votre enfant, ses symptômes et son traitement peuvent également affecter sa capacité à participer à de telles activités.

Ojemda contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de poudre pour suspension buvable, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment donner Ojemda ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications du médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès du médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle dose administrer ?

Le médecin déterminera la posologie appropriée d'Ojemda en fonction de la taille et du poids (surface corporelle) de votre enfant.

Le médecin pourra décider de réduire la posologie si votre enfant présente des effets secondaires.

Le traitement sera poursuivi tant que votre enfant en tirera des bénéfices et qu'aucun effet secondaire inacceptable ne l'affectera.

Comment l'administrer ?

Veillez lire les instructions d'utilisation à la fin de cette notice pour plus de détails sur la préparation et l'administration de la poudre pour suspension buvable.

Donnez Ojemda une fois par semaine, pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez administré plus d'Ojemda que vous n'auriez dû

Si vous avez administré trop d'Ojemda, **contactez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère** pour obtenir des conseils. Si possible, montrez-leur l'emballage d'Ojemda et cette notice.

Si vous oubliez d'administrer Ojemda

- Si la prise de la dose hebdomadaire d'Ojemda est retardée de 3 jours ou moins, administrez-la dès que vous vous en rendez compte. Administrez la dose suivante à votre enfant le jour habituellement prévu.
- Si la prise de la dose d'Ojemda est retardée de plus de 3 jours, ne l'administrez pas et administrez la dose suivante à votre enfant le jour habituellement prévu.

Si votre enfant vomit après avoir pris Ojemda

Si votre enfant vomit immédiatement après avoir pris Ojemda, administrez-lui à nouveau la dose. Si vous ne savez pas si vous devez lui donner une autre dose, contactez votre médecin ou pharmacien.

Si vous arrêtez de donner Ojemda

Donnez Ojemda aussi longtemps que le médecin le recommande. N'arrêtez pas le traitement sauf si le médecin vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :

- Saignement important, tel qu'un saignement de nez qui ne s'arrête pas.
- Signes de saignement tumoral, tels que picotements soudains, faiblesse, engourdissement ou maux de tête soudains et violents, nausées ou vomissements, confusion ou troubles de l'élocution.
- Éruption cutanée, éruption cutanée de type acnéique, desquamation, rougeur ou irritation de la peau, boutons ou petites papules, cloques. Ces symptômes peuvent être des signes d'éruptions cutanées graves.
- Coup de soleil après une exposition au soleil. Il est recommandé de prendre des mesures de précaution contre l'exposition à la lumière, telles que l'utilisation d'un écran solaire (facteur de protection solaire SPF ≥ 50), de lunettes de soleil et/ou de vêtements de protection.

Autres effets secondaires possibles

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)

- Modifications de la couleur des cheveux et des poils
- Fatigue
- Faible taux de globules rouges dans le sang ce qui peut causer de la fatigue et une peau pâle (anémie)
- Augmentation des taux d'enzymes (créatine-phosphokinase sanguine ou CPK), une enzyme libérée dans le sang lorsque les muscles sont lésés
- Vomissements
- Faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- Maux de tête
- Peau sèche
- Fièvre (pyrexie)
- Croissance lente (retard de croissance)
- Acné
- Augmentation des taux d'enzymes présentes dans le foie de votre enfant (augmentation de l'aspartate aminotransférase)
- Augmentation des taux d'enzymes (augmentation des lactates-déshydrogénases ou LDH dans le sang), ce qui peut indiquer que votre enfant présente un certain type de lésion tissulaire
- Nausées
- Constipation
- Infection du nez et de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures)
- Gonflements (œdème)
- Infection autour de l'ongle (périorionyxis)
- Diminution de l'appétit
- Douleurs au ventre (douleurs abdominales)
- Faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- Inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)
- Démangeaisons cutanées (prurit)
- Diarrhée
- Perte de poids (poids diminué)
- Augmentation des taux d'enzymes présentes dans le foie de votre enfant (augmentation de l'alanine aminotransférase)
- Douleurs dans les jambes et les bras (douleurs dans les extrémités)
- Changements de couleur de la peau (dyschromie cutanée)
- Perte de cheveux et des poils (alopécie)
- Douleurs musculaires (myalgie)
- Diminution du nombre de lymphocytes, un type de globules blancs
- Augmentation des taux d'un produit de dégradation des globules rouges (augmentation de la bilirubine sanguine)

- Faible taux d'albumine dans le sang (hypoalbuminémie)
- Faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- Douleurs articulaires (arthralgie)
- Infection virale
- Diminution du nombre de globules blancs
- Rougeurs cutanées (bouffées vasomotrices)

Fréquents (*peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Augmentation du nombre d'éosinophiles, un type de globules blancs
- Inflammation des bords des paupières (blépharite)
- Sécheresse oculaire

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ojemda

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. La suspension doit être utilisée dans les 15 minutes suivant sa reconstitution.

N'utilisez pas ce médicament si l'opercule de sécurité sous le bouchon est cassé ou manquant.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes d'effraction.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ojemda

- La substance active est le tovorafénib. Chaque flacon contient 300 mg de tovorafénib. Après reconstitution, un flacon permet de délivrer 12 mL de suspension buvable à la concentration de 25 mg/mL de tovorafénib.
- Les autres composants sont : copovidone, cellulose microcristalline, mannitol (E421), laurylsulfate de sodium, siméticone, maltodextrine, silice colloïdale anhydre, sucralose en poudre, arôme artificiel de fraise (contient de la maltodextrine, de la triacétine et des arômes artificiels).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Comment se présente Ojemda et contenu de l'emballage extérieur

Ojemda 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable est une poudre blanche à blanc cassé dans un flacon en verre transparent, conditionné avec un adaptateur à pression pour flacon et une seringue pour administration orale de 20 mL.

Chaque mL de suspension reconstituée d'Ojemda poudre pour suspension buvable, aromatisée à la fraise, contient 25 mg de tovorafénib. Après reconstitution, un flacon de suspension buvable délivre 300 mg de tovorafénib dans 12 ml, à la concentration de 25 mg/mL

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

Fabricant

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités Du Plateau De Signes,
Chemin Départemental 402
Signes 83870
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.

Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa>


INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Veillez lire la notice avant de lire ces instructions d'utilisation.

Ces instructions d'utilisation contiennent des informations importantes sur la manière de préparer, de mesurer et d'administrer Ojemda 25 mg/mL, poudre pour suspension buvable.

- Lisez attentivement ces instructions d'utilisation avant de préparer, mesurer et donner une dose d'Ojemda pour la première fois et à chaque renouvellement de votre ordonnance car de nouvelles informations peuvent être présentes. Ces informations ne remplacent pas une discussion avec le médecin concernant le traitement médical ou la maladie de votre enfant.
- Le médecin ou le pharmacien doit vous montrer comment préparer, mesurer et donner correctement une dose d'Ojemda. Si vous avez des questions, parlez-en au médecin ou au pharmacien.
- Donnez Ojemda en suivant exactement les instructions du médecin.
- Ojemda se présente sous la forme d'une boîte contenant un flacon de poudre, une seringue pour administration orale de 20 mL et un adaptateur pour flacon. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si l'un ou plusieurs de ces éléments sont manquants.

- Le flacon est en verre. N'utilisez pas le flacon s'il est cassé ou endommagé. N'utilisez pas Ojemda si l'opercule de sécurité sous le bouchon est cassé ou manquant. Contactez le médecin ou le pharmacien pour obtenir un nouveau flacon.
- N'utilisez pas Ojemda après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur l'emballage extérieur après « EXP ». Contactez votre pharmacien si la date d'expiration est dépassée.
- Utilisez uniquement de l'eau à température ambiante pour préparer Ojemda.
- Chaque dose d'Ojemda **doit être donnée dans les 15 minutes** suivant la reconstitution du médicament.
- Chaque flacon, chaque adaptateur de flacon et chaque seringue pour administration orale d'Ojemda sont à **usage unique**.
- Tenir le flacon, l'adaptateur de flacon et la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

Préparez le matériel suivant :	
<p>La boîte inclut :</p>  <p>Flacon avec bouchon</p> <p>Adaptateur pour flacon</p> <p>Seringue pour administration orale de 20 mL</p> <p>Piston</p> <p>Corps</p> <p>Embout</p>	<p>La boîte n'inclut pas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un gobelet propre et vide • de l'eau à température ambiante (entre 15 et 30 °C) • une seringue de nutrition entérale ENFit et un adaptateur pour seringue de nutrition entérale ENFit (si Ojemda poudre pour suspension buvable est pris ou donné par une sonde de nutrition entérale)

- **Utilisez toujours la seringue pour administration orale fournie** pour vous assurer de mesurer correctement la dose prescrite. La seringue pour administration orale de 20 mL est graduée pour vous permettre de mesurer correctement votre dose prescrite d'Ojemda. Le corps de la seringue pour administration orale présente des graduations en millilitres (mL).

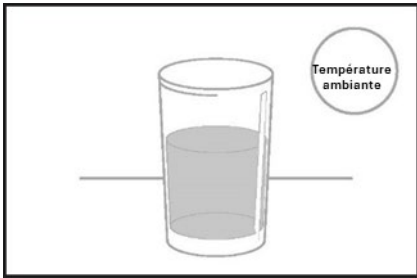
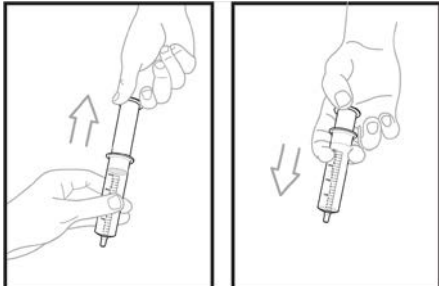
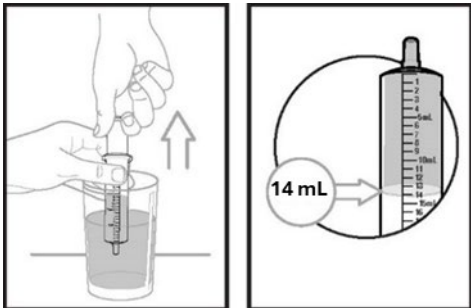
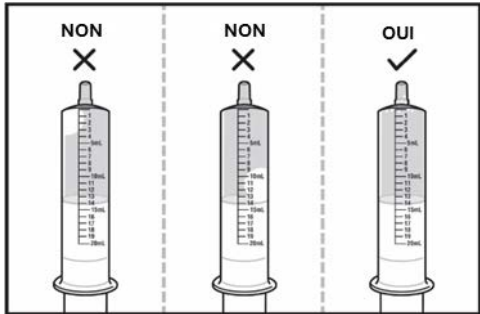

Remarque : La dose prescrite d'Ojemda peut nécessiter la préparation de 2 flacons de poudre. Lorsque 2 flacons sont nécessaires :

- ajoutez toujours exactement 14 mL d'eau à température ambiante dans chaque flacon, **puis**
 - préparez et donnez la dose d'Ojemda à partir du premier flacon, puis répétez les mêmes étapes pour préparer et donner la dose d'Ojemda à partir du deuxième flacon.
- Ojemda peut être donné par voie orale à l'aide de la seringue pour administration orale de 20 mL, ou par une sonde de nutrition entérale d'un diamètre **minimum** de 12 Fr en utilisant une seringue de nutrition entérale ENFit.
 - Si vous donnez Ojemda **par voie orale**, suivez les **étapes 1 à 19** de la Section A.
 - Si vous donnez Ojemda **par une sonde de nutrition entérale**, suivez les **étapes 20 à 25** de la Section B.

SECTION A : ADMINISTRATION AVEC UNE SERINGUE POUR ADMINISTRATION ORALE

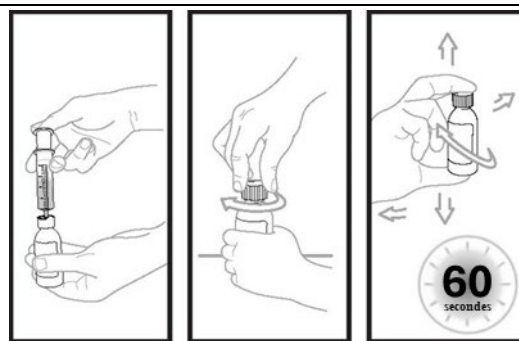
Étape 1. Lavez-vous les mains et séchez-les avant de préparer, mesurer et donner une dose d'Ojemda.

Étape 2. Placez votre matériel sur une surface de travail propre et plane.

<p>Étape 3. Remplissez la moitié d'un gobelet avec de l'eau à température ambiante (entre 15 et 30 °C). N'utilisez pas d'eau froide.</p>	
<p>Étape 4. Éliminez l'air de la seringue pour administration orale. Tirez le piston de la seringue pour administration orale jusqu'à son maximum, puis poussez-le complètement dans la seringue pour administration orale. Cela permettra d'éliminer tout l'air contenu à l'intérieur de la seringue.</p>	
<p>Étape 5. Placez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'eau. Tirez sur le piston pour aspirer de l'eau dans la seringue pour administration orale jusqu'à la graduation de 14 mL.</p>	
<p>Étape 6. Retirez la seringue pour administration orale du gobelet. Tournez l'embout de la seringue pour administration orale vers le haut et vérifiez l'absence de bulles d'air. Si de grandes bulles d'air sont visibles dans la seringue, repoussez l'eau dans le gobelet, puis tirez à nouveau sur le piston pour aspirer l'eau jusqu'à la graduation de 14 mL. Répétez l'étape 6 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grandes bulles d'air. De petites bulles d'air sont acceptables. Mettez la seringue pour administration orale de côté.</p>	
<p>Étape 7. Ouvrez le flacon contenant la poudre en appuyant fermement sur le bouchon tout en le tournant vers la gauche (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne jetez pas le bouchon. • Retirez l'opercule de sécurité. <p>N'utilisez pas le flacon contenant la poudre si l'opercule de sécurité sous le bouchon est cassé ou manquant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si l'opercule de sécurité est cassé.</p>	

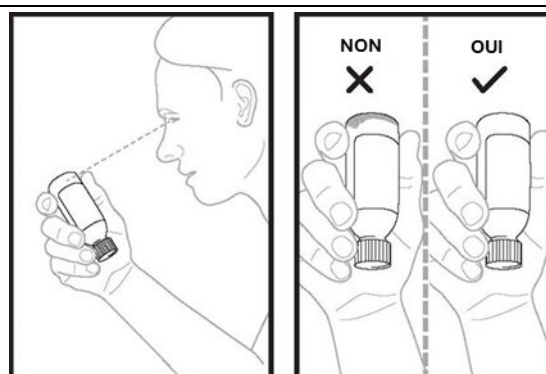
Etape 8. Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'ouverture du flacon. Appuyez sur le piston pour injecter exactement 14 mL d'eau dans le flacon de poudre.

- Retirez du flacon l'embout de la seringue pour administration orale vidée et mettez-la de côté.
- Remplacez immédiatement le bouchon sur le flacon en appuyant tout en le tournant vers la droite (dans le sens des aiguilles d'une montre).
- Secouez vigoureusement le flacon pendant 60 secondes dans toutes les directions.



Etape 9. Retournez le flacon pour vérifier si de la poudre est restée collée à l'intérieur du flacon.

- Si vous voyez encore de la poudre dans le flacon, continuez à le secouer pendant 15 secondes supplémentaires, jusqu'à ne plus voir la poudre à l'intérieur du flacon.
- **Ne secouez pas le flacon pendant plus de 2 minutes au total.**
- Vérifiez le flacon pour vous assurer que toute la poudre n'est plus visible.
- Si de la poudre reste encore visible, contactez votre médecin ou votre pharmacien pour demander un nouveau flacon.



Etape 10. Retournez de nouveau le flacon et faites-le tourner pendant 30 secondes.

- Posez le flacon sur une surface de travail propre et plane.
- Retirez le bouchon et vérifiez qu'aucun amas solide n'est coincé dans le goulot du flacon.
- Si des amas solides sont visibles dans le goulot du flacon, remettez le bouchon, retournez le flacon et faites-le tourner à nouveau pendant 15 secondes supplémentaires.
- Laissez reposer le flacon pendant 60 secondes pour permettre à la majeure partie de la mousse de se dissiper.

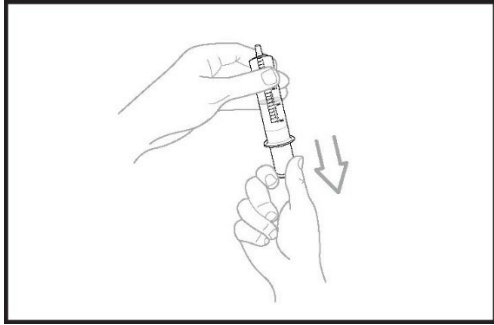
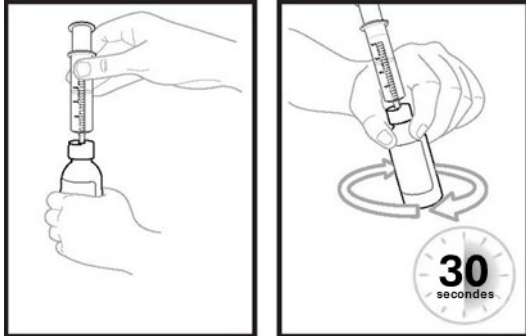
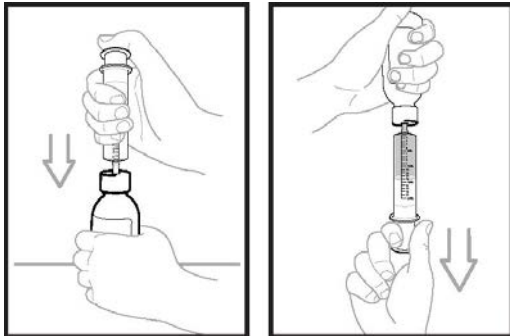
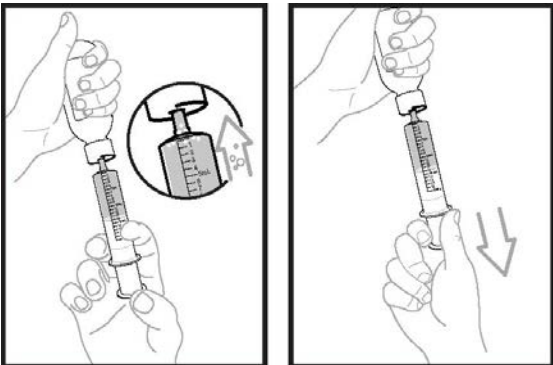
Remarque : La présence de mousse dans le flacon réduit la quantité de suspension buvable reconstituée d'Ojemda.

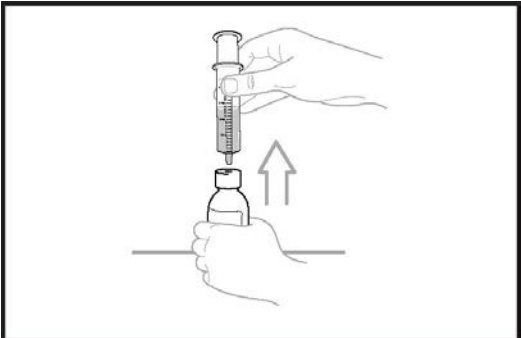



Etape 11. Ouvrez le flacon en appuyant fermement sur le bouchon tout en le tournant vers la gauche (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre). **Ne jetez pas** le bouchon.

Insérez fermement l'adaptateur pour flacon dans le flacon en le poussant au maximum dans le haut du flacon. Le bord supérieur de l'adaptateur du flacon doit être aligné avec le haut du flacon.



<p>Ne retirez pas l'adaptateur du flacon après l'avoir inséré dans le flacon.</p>	
<p>Etape 12. Vérifiez votre dose prescrite en millilitres (mL) telle qu'indiquée par votre médecin. Prenez à nouveau la seringue pour administration orale. Chaque graduation sur la seringue pour administration orale correspond à 1 mL. Aspirez de l'air dans la seringue pour administration orale en tirant le piston jusqu'à atteindre la dose prescrite. Par exemple, si votre dose prescrite est de 12 mL, aspirez de l'air dans la seringue pour administration orale en tirant le piston jusqu'à la graduation de 12 mL</p>	
<p>Etape 13. Insérez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur pour flacon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'embout de la seringue pour administration orale doit s'insérer fermement dans l'ouverture de l'adaptateur pour flacon. • Gardez la seringue pour administration orale attachée au flacon. Lorsque la seringue pour administration orale est en place, tenez le flacon à l'endroit où la seringue pour administration orale est insérée dans l'adaptateur pour flacon, puis faites tourner la suspension buvable pendant 30 secondes. 	
<p>Etape 14. Injectez l'air contenu dans la seringue pour administration orale dans le flacon. Maintenez la seringue pour administration orale en place et retournez le flacon à l'envers. Pour mesurer la dose prescrite, maintenez l'embout de la seringue pour administration orale dirigée vers le haut et tirez sur le piston jusqu'à ce que le haut du piston corresponde à la dose prescrite en millilitres (mL).</p>	
<p>Etape 15. En laissant la seringue dans le flacon, éliminez les bulles d'air présentes dans la seringue pour administration orale en poussant doucement la suspension reconstituée d'Ojemda dans le flacon, puis en tirant à nouveau sur le piston pour aspirer la dose prescrite.</p> <p>Répétez l'étape 15 jusqu'à ce qu'il reste peu ou pas de bulles d'air, ou si vous avez aspiré une dose incorrecte dans la seringue pour administration orale.</p> <p>Remarque : Ne prélevez pas plus de 12 mL de suspension reconstituée d'Ojemda à partir de chaque flacon préparé.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Si la dose prescrite est supérieure à 12 mL (300 mg), divisez la dose aussi équitablement que possible entre chaque flacon préparé. • Par exemple, si votre dose est de 13 mL, aspirez 6 mL du premier flacon préparé et 7 mL du second flacon préparé. 	
<p>Etape 16. Laissez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur pour flacon et retournez le flacon avec précaution. Posez à nouveau le flacon sur une surface de travail plane.</p> <p>Retirez lentement l'embout de la seringue pour administration orale de l'adaptateur pour flacon en tirant doucement vers le haut. Ne tenez pas la seringue pour administration orale par le piston, car celui-ci pourrait se détacher.</p>	
<p>Etape 17. Vérifiez à nouveau que le haut du piston de la seringue pour administration orale correspond bien à la dose prescrite en mL. Si vous n'obtenez pas la dose prescrite en mL, répétez les étapes 15 à 17.</p> <p>Si vous donnez une dose d'Ojemda par voie orale, passez à l'étape 18.</p> <p>Si vous donnez une dose d'Ojemda par une sonde de nutrition entérale, passez à la Section B. Ojemda doit être administré dans les 15 minutes suivant sa préparation.</p>	
<p>Etape 18. Votre enfant doit être assis bien droit pour prendre une dose d'Ojemda. Placez l'embout de la seringue pour administration orale vers l'intérieur de la joue, dans la bouche.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faites lentement couler le médicament dans la bouche en appuyant sur le piston. • N'appuyez pas avec force sur le piston. Cela pourrait provoquer un étouffement. • Laissez le temps à l'enfant d'avaler pendant l'administration d'Ojemda. Votre enfant peut boire des liquides immédiatement après avoir avalé Ojemda. • Assurez-vous de donner l'intégralité de la dose d'Ojemda. • Si 2 flacons d'Ojemda sont nécessaires pour préparer la dose prescrite, répétez les étapes 1 à 18 de la section A pour le deuxième flacon. • Jetez la suspension buvable reconstituée d'Ojemda si elle n'est pas administrée dans les 15 minutes. 	
<p>Etape 19. Consultez la section C pour en savoir plus sur « Comment jeter les flacons usagés, périmés ou non utilisés d'Ojemda, ainsi que les seringues pour administration orale ».</p>	

<p>Section B : ADMINISTRATION PAR UNE SONDE DE NUTRITION ENTERALE</p>
<p>Avant d'administrer une dose de suspension buvable d'Ojemda par une sonde de nutrition entérale, lisez les informations suivantes et consultez le médecin de votre enfant avant de passer à l'étape 20 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ojemda peut être administré par une sonde de nutrition entérale, selon les instructions de votre médecin. • Utilisez uniquement une sonde de nutrition entérale d'un diamètre minimum de 12 Fr.

- Utilisez toujours la seringue pour administration orale de 20 mL (incluse dans la boîte) pour préparer chaque dose d'Ojemda dans le flacon.
- Utilisez toujours une seringue de nutrition entérale ENFit de 20 mL et un adaptateur pour seringue de nutrition entérale ENFit (non fournis dans la boîte) pour mesurer et administrer chaque dose d'Ojemda dans la sonde de nutrition entérale.

Étape 20. Rincez la sonde de nutrition entérale conformément aux instructions du fabricant avant d'administrer une dose d'Ojemda.

Étape 21.

Suivez les **étapes 1 à 11** de la **section A** pour préparer Ojemda à l'aide de la seringue pour administration orale de 20 mL.

Ensuite, suivez les **étapes 12 à 17** de la **section A** pour aspirer la dose d'Ojemda de votre enfant à l'aide de la seringue de nutrition entérale ENFit et d'un adaptateur pour seringue de nutrition entérale ENFit.

Étape 22. Raccordez la seringue de nutrition entérale ENFit de 20 mL contenant Ojemda à la sonde de nutrition entérale

Étape 23. Appliquez une pression constante sur le piston pour administrer l'intégralité de la dose d'Ojemda par la sonde de nutrition entérale.

Étape 24. Rincez la sonde de nutrition entérale après l'administration de chaque dose d'Ojemda, conformément aux instructions du fabricant. Lorsque 2 flacons sont nécessaires, **répétez l'étape 21** et administrez immédiatement le reste de la dose.

Étape 25. Consultez la **section C** pour en savoir plus sur « **Comment jeter les flacons usagés, périmés ou non utilisés d'Ojemda, ainsi que les seringues pour administration orale** ».

Section C : Comment jeter les flacons usagés, périmés ou non utilisés d'Ojemda, ainsi que les seringues pour administration orale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION
CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.