

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ojemda 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tovorafenib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compresse).

Compresse rivestite con film ovali, di colore arancione (16 mm di lunghezza e 9 mm di larghezza), con il numero "100" impresso su un lato e la dicitura "D101" impressa sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ojemda è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da glioma di basso grado (LGG) pediatrico con fusione o riarrangiamento di BRAF, o mutazione BRAF V600, in progressione dopo una o più terapie sistemiche precedenti (per la selezione dei pazienti basata sui biomarcatori, vedere sezione 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con tovorafenib deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Selezione del paziente

Prima di somministrare tovorafenib, deve essere confermata nei pazienti la presenza di una fusione o di un riarrangiamento di BRAF, o di una mutazione BRAF V600, valutata mediante un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) dotato di marcatura CE con corrispondente destinazione d'uso. Se non è disponibile un dispositivo IVD dotato di marcatura CE, la presenza di una fusione o di un riarrangiamento di BRAF, o di una mutazione BRAF V600, deve essere valutata e confermata mediante un test alternativo validato.

Posologia

La dose raccomandata di tovorafenib in base alla superficie corporea (BSA) è 380 mg/m² una volta a settimana. La dose massima raccomandata è 600 mg una volta a settimana (vedere tabella 1).

Ojemda può essere somministrato come compressa a rilascio immediato (vedere tabella 1) o come sospensione orale (vedere RCP tovorafenib 25 mg/ml polvere per sospensione orale).

La dose raccomandata per i pazienti con BSA inferiore a 0,3 m² non è stata stabilita.

Tabella 1: Dose raccomandata in base alla superficie corporea

Superficie corporea	Dose raccomandata (una volta a settimana)
0,30-0,89 m ²	Vedere RCP tovorafenib polvere per sospensione orale
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Durata del trattamento

Il trattamento con tovorafenib deve proseguire una volta a settimana fino alla progressione della malattia, alla perdita di beneficio clinico o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

Dosi saltate o ritardate

Se è stata saltata una dose e sono trascorsi 3 giorni o meno dal giorno previsto per l'assunzione, la dose mancata deve essere assunta il prima possibile e la dose successiva deve essere assunta nel giorno regolarmente programmato.

Se è stata saltata una dose e sono trascorsi più di 3 giorni dal giorno previsto per l'assunzione, si deve ignorare la dose saltata e assumere la dose successiva il giorno regolarmente programmato.

Le dosi devono essere assunte a distanza di almeno 4 giorni l'una dall'altra.

Vomito

In caso di vomito immediatamente dopo l'assunzione di una dose, la dose deve essere ripetuta.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse potrebbe richiedere una riduzione della dose, la sospensione del trattamento o l'interruzione del trattamento.

Nella tabella 2 sono riportate le riduzioni della dose raccomandate per le reazioni avverse relative alle compresse di tovorafenib.

Tabella 2: Riduzioni della dose raccomandate per le reazioni avverse

Superficie corporea	Prima riduzione della dose	Seconda riduzione della dose
0,30-1,12 m ²	Somministrare la sospensione orale una volta a settimana (vedere RCP tovorafenib polvere per sospensione orale)	Somministrare la sospensione orale una volta a settimana (vedere RCP tovorafenib polvere per sospensione orale)
1,13-1,39 m ²	400 mg una volta a settimana	Somministrare la sospensione orale una volta a settimana (vedere RCP tovorafenib polvere per sospensione orale)
≥ 1,40 m ²	500 mg una volta a settimana	400 mg una volta a settimana

Nella tabella 3 sono riportate le modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse relative a tovorafenib.

Tabella 3: Modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse

Gravità della reazione avversa al farmaco^a	Modifica della dose^b
<i>Emorragia ed emorragia intratumorale</i>	
• Intollerabile di grado 2 • Di grado 3	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Prima insorgenza di qualsiasi evento di grado 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Ricorrente di grado 4	Interruzione definitiva.
<i>Tossicità cutanea, inclusa fotosensibilità</i>	
• Intollerabile di grado 2 • Di grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
<i>Eventi avversi epatici</i>	
• AST o ALT di grado 3 • Bilirubina di grado 3	Sospendere la somministrazione. Se migliora a Grado ≤ 2 o al livello basale, riprendere come segue: - Se l'anomalia dei test di laboratorio si risolve entro 8 giorni, riprendere alla stessa dose. - Se l'anomalia dei test di laboratorio non si risolve entro 8 giorni, riprendere a un dosaggio inferiore.
• Prima insorgenza di qualsiasi evento di grado 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a un dosaggio inferiore. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Ricorrente di grado 4	Interruzione definitiva.

<i>Altre reazioni avverse</i>	
• Intollerabile di grado 2 • Di grado 3	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Di grado 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione.

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

^b Vedere tabella 2 per le riduzioni della dose raccomandate.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per i pazienti con test di funzionalità epatica lievemente alterata (definiti con bilirubina $\leq$ limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN o bilirubina $>$ da 1 volta a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con test di funzionalità epatica moderatamente alterata (definiti con bilirubina $>$ da 1,5 volte a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) o test di funzionalità epatica gravemente alterata (definiti con bilirubina $>$ 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con test di funzionalità epatica moderatamente alterata o grave devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con tovorafenib.

Compromissione renale

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m² calcolata con l'equazione di Schwartz o l'equazione MDRD). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica pediatrica con tovorafenib è limitata, in particolare nella fascia di età compresa tra 6 mesi e 2 anni. La sicurezza e l'efficacia di tovorafenib nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ojemda è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere masticate, tagliate o frantumate.

Ojemda può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2) e deve essere assunto in un giorno e a un orario regolarmente programmati, una volta a settimana.

Ojemda deve essere somministrato ai pazienti pediatrici sotto la supervisione di un adulto.

Le compresse rivestite con film e la polvere per sospensione orale possono essere usate in modo intercambiabile (vedere RCP di tovorafenib polvere per sospensione orale). Per i pazienti che non riescono a deglutire o con BSA inferiore a 0,9 m², si deve fornire la sospensione orale (vedere RCP di tovorafenib polvere per sospensione orale).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emorragia intratumorale

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono stati segnalati molto comunemente eventi di emorragia intratumorale (inclusi i termini emorragia del tumore ed emorragia del tumore intracranico) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti e coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere informati del rischio di emorragia intratumorale durante il trattamento con tovorafenib. Il rischio di emorragia del tumore può aumentare con l'uso concomitante di anticoagulanti e di una terapia antiaggregante piastrinica. È necessario effettuare regolarmente il monitoraggio dei segni e dei sintomi di emorragia e valutazioni secondo indicazione clinica. L'insorgenza di eventi emorragici deve essere gestita con la sospensione della somministrazione o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Altri eventi emorragici

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono stati segnalati molto comunemente eventi emorragici. In caso di emorragia, i pazienti devono essere trattati secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere informati del rischio di emorragia durante il trattamento con tovorafenib. Il rischio di emorragia può aumentare con l'uso concomitante di anticoagulanti e di una terapia antiaggregante piastrinica. È necessario effettuare regolarmente il monitoraggio dei segni e dei sintomi di emorragia e valutazioni secondo indicazione clinica. L'insorgenza di eventi emorragici deve essere gestita con la sospensione della somministrazione, una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono state segnalate molto comunemente riduzioni della velocità di crescita (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere informati del rischio di un effetto sulla crescita durante il trattamento con tovorafenib. È necessario effettuare il monitoraggio della crescita e dello sviluppo prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib, regolarmente nel corso del trattamento e dopo l'interruzione del trattamento.

Eventi avversi epatici

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono stati segnalati molto comunemente eventi avversi epatici, nello specifico aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), dell'aspartato aminotransferasi (AST) e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

È necessario effettuare il monitoraggio dei test di funzionalità epatica, inclusi i livelli di AST, ALT e bilirubina, prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib, 1 mese dopo l'inizio del trattamento e regolarmente nel corso del trattamento. Il trattamento deve essere sospeso e ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta in caso di miglioramento, oppure interrotto definitivamente in base alla gravità degli eventi avversi (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità cutanea, inclusa fotosensibilità

Nei pazienti trattati con tovorafenib è stata segnalata molto comunemente eruzione cutanea, inclusi eventi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di nuove reazioni cutanee o il peggioramento di reazioni cutanee già in corso. È necessario valutare un consulto dermatologico e l'avvio di cure di supporto secondo indicazione clinica. I pazienti e i coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere avvisati del rischio di eruzione cutanea e fotosensibilità durante il trattamento con tovorafenib. Si raccomanda di adottare precauzioni contro l'esposizione ai raggi ultravioletti, come l'utilizzo di creme solari (con fattore di protezione solare SPF ≥ 50), occhiali da sole e/o indumenti protettivi, durante il trattamento con tovorafenib. Il trattamento deve essere sospeso, ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente in base alla gravità della reazione avversa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile, si devono fornire consigli appropriati sui metodi contraccettivi efficaci. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi non ormonali efficaci, come un metodo di barriera, durante la terapia e per almeno 28 giorni dopo l'ultima dose di tovorafenib (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono usare il preservativo e metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con tovorafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Tumori associati a neurofibromatosi tipo 1 (NF1)

Sulla base di dati non clinici relativi a modelli NF1 senza alterazioni di BRAF, tovorafenib può promuovere la crescita tumorale in pazienti con tumori associati a NF1 (vedere paragrafo 5.3). È necessario confermare le evidenze di un'alterazione di BRAF prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula rivestita con film da 100 mg, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su tovorafenib

Tovorafenib è un substrato dell'enzima metabolizzante CYP2C8.

Inibitori del CYP2C8 forti o moderati

Si prevede che gli inibitori del CYP2C8 forti o moderati aumentino l'esposizione a tovorafenib sulla base della comprensione del meccanismo della sua eliminazione, il che può accrescere il rischio di reazioni avverse con tovorafenib (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di tovorafenib con un inibitore del CYP2C8 forte o moderato (e.g. gemfibrozil) deve essere evitata.

Induttori del CYP2C8 forti o moderati

Si prevede che gli induttori del CYP2C8 forti o moderati diminuiscano l'esposizione a tovorafenib sulla base della comprensione del meccanismo della sua eliminazione, il che può ridurre l'efficacia di tovorafenib (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di tovorafenib con un induttore del CYP2C8 forte o moderato (e.g. carbamazepina) deve essere evitata.

Effetti di tovorafenib su altri medicinali

Substrati del CYP3A

Tovorafenib è un induttore del CYP3A. Si prevede che la somministrazione concomitante di tovorafenib diminuisca l'esposizione ad alcuni substrati del CYP3A, il che può ridurre l'efficacia di questi ultimi (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di tovorafenib con alcuni substrati del CYP3A (e.g. tacrolimus), in cui variazioni minime della concentrazione possono portare a gravi fallimenti terapeutici, deve essere evitata. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, bisogna monitorare i pazienti per la perdita di efficacia, salvo diversamente raccomandato nel RCP dei substrati del CYP3A.

La somministrazione concomitante di tovorafenib con contraccettivi ormonali (substrati del CYP3A) può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2). La somministrazione concomitante di contraccettivi ormonali con tovorafenib deve essere evitata. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, si deve usare un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale efficace durante la somministrazione concomitante e per 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento con tovorafenib.

Substrati del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9

Dati in vitro hanno indicato che tovorafenib potrebbe avere il potenziale di indurre CYP1A2 e CYP2B6 e di inibire CYP2C8 e CYP2C9. La rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta. Quando tovorafenib è somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati da questi enzimi, è raccomandato un monitoraggio appropriato.

Substrati dei trasportatori

Dati in vitro hanno indicato che tovorafenib potrebbe avere il potenziale di inibire BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e MATE1; la rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta. Quando tovorafenib è somministrato in concomitanza con medicinali che sono substrati di questi trasportatori, è raccomandato un monitoraggio appropriato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento con tovorafenib. Tovorafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e metodi contraccettivi non ormonali efficaci, come un metodo di barriera, devono essere usati (vedere paragrafo 4.5). I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono usare il preservativo e metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con tovorafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di tovorafenib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tovorafenib non deve essere somministrato a donne in gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il possibile rischio per il feto. Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto. Se una paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con tovorafenib, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se tovorafenib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso; pertanto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tovorafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di tovorafenib sulla fertilità negli esseri umani. In base ai risultati negli animali, tovorafenib potrebbe influire sulla fertilità negli uomini e nelle donne potenzialmente fertili, e tale effetto potrebbe non essere reversibile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

Tovorafenib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si raccomanda cautela nella valutazione della capacità del paziente di svolgere attività che richiedono giudizio, abilità motorie o cognitive, tale valutazione deve tenere conto dello stato clinico del paziente e del profilo delle reazioni avverse associate a tovorafenib. I pazienti devono essere informati della possibilità che tovorafenib causi stanchezza, la quale può influire su queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di tovorafenib si basa sui dati aggregati di 137 pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da LGG pediatrico recidivato o refrattario con alterazione di BRAF in uno studio clinico (FIREFLY-1, Bracci di trattamento 1 e 2). La durata mediana del trattamento è stata di 22,5 mesi (intervallo: 0,7-32,1 mesi). Le caratteristiche della popolazione di sicurezza includevano pazienti di età mediana pari a 9 anni (intervallo: 1-24 anni); 3 (2%) pazienti avevano un'età compresa tra 6 mesi e < 2 anni, 93 (68%) pazienti avevano un'età compresa tra 2 anni e < 12 anni, e 41 (30%) pazienti avevano un'età > 12 anni.

Le reazioni avverse al farmaco più comuni per singolo termine standard MedDRA (Preferred Term, MedDRA) sono state cambiamento del colore dei capelli (77,4%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (62,0%), stanchezza (60,6%), anemia (60,6%), vomito (56,2%), ipofosfatemia (52,6%), cefalea (52,6%), eruzione cutanea maculopapulare (50,4%), piressia (46,7%), ritardo della crescita (43,1%), pelle secca (40,9%), aspartato aminotransferasi aumentata (38,0%), lattato deidrogenasi ematica aumentata (38,0%), nausea (37,2%), stipsi (36,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (35,8%), dermatite acneiforme (34,3%), epistassi (32,1%), riduzione dell'appetito (29,9%) e paronichia (29,9%).

Le reazioni avverse al farmaco gravi più comuni sono state ritardo della crescita (6,6%), vomito (6,6%) ed emorragia del tumore (5,1%).

La reazione avversa segnalata più comunemente che ha portato a una riduzione della dose di tovorafenib in > 5% dei pazienti è stata l'eruzione cutanea maculo-papulare (5,1%). Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno portato all'interruzione della somministrazione di tovorafenib in > 5% dei pazienti sono state piressia (13,9%), eruzione cutanea maculo-papulare (10,2%), vomito (10,2%), stanchezza (5,8%), nausea (5,1%), cefalea (5,1%) e alanina aminotransferasi aumentata (5,1%).

Le reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione definitiva del trattamento con tovorafenib in più di un paziente sono state ritardo di crescita (2,9%) ed emorragia del tumore (2,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 4 sono riportate le reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con tovorafenib in monoterapia nello studio FIREFLY-1 (n = 137). Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla seguente convenzione di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$) e comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$). All'interno di ogni classificazione di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Reazioni avverse al farmaco segnalate in pazienti affetti da LGG pediatrico nello studio FIREFLY-1 (n = 137)

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, paronichia, infezione virale
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Appetito ridotto, ipokaliemia, ipoalbuminemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	
Comune	Blefarite, occhio secco
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia ^b , emorragia del tumore ^c , rossore
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Vomito, nausea, stipsi, dolore addominale ^d , stomatite ^e , diarrea ^f
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea ^g , cambiamento del colore dei capelli, pelle secca ^h , dermatite acneiforme ⁱ , prurito, alterazione del colore della pelle ^j , alopecia, reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Ritardo della crescita ^k , dolore a un arto, mialgia, artralgia
Patologie generali	
Molto comune	Stanchezza, piressia, edema ^l
Esami diagnostici	
Molto comune	Fosfato ematico diminuito ^m , creatinfosfochinasi ematica aumentata, latticodeidrogenasi ematica aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, conta linfocitaria diminuita, bilirubina ematica aumentata, conta leucocitaria diminuita
Comune	Eosinofilia
^a Include i termini emoglobina diminuita ^b Include i termini epistassi, contusione, sanguinamento gengivale, ematoma, petecchie, emorragia gastrointestinale, ematemesi, ematochezia, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, porpora, emorragia subdurale, emorragia vaginale. ^c Include i termini emorragia del tumore, emorragia di tumore intracranica ^d Include i termini dolore addominale superiore ^e Include i termini ulcera aftosa, ulcerazione orale, cheilite, cheilite angolare, ulcerazione del labbro ^f Include il termine enterocolite. ^g Include i termini eruzione cutanea maculo-papulare, eczema, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, esantema pustoloso, dermatite, eruzione da farmaci, esfoliazione cutanea, dermatite bollosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa, eritema multiforme, eruzione cutanea vescicolare. ^h Include i termini labbra screpolate, labbro secco, xeroderma	

ⁱ Include il termine acne.

^j Include i termini depigmentazione cutanea, iperpigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea, nevo melanocitico.

^k Include i termini ritardo nella crescita

^l Include i termini edema della faccia, tumefazione del viso, edema periorbitale, tumefazione degli occhi, edema periferico, tumefazione periferica, edema delle labbra, edema della vulva.

^m Include il termine ipofosfatemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Emorragia intratumorale (ITH)

Nello studio FIREFLY-1 è stata osservata emorragia intratumorale (include i termini emorragia del tumore ed emorragia da tumore intracranico) nel 13,9% dei pazienti; il 3,6% dei pazienti ha segnalato eventi di Grado ≥ 3 e lo 0,7% dei pazienti ha segnalato eventi di Grado 5. Il trattamento con tovorafenib è stato interrotto definitivamente a causa di eventi di ITH nel 2,9% dei pazienti. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 239,2 giorni (mediana: 206 giorni; intervallo: 23 - 671 giorni) e la durata media del primo episodio di ITH è stata di 30,8 giorni (mediana: 19,5 giorni; intervallo: da 1 giorno a 88 giorni).

Altri eventi emorragici

Nello studio FIREFLY-1 sono stati osservati altri eventi emorragici nel 40,1% dei pazienti pediatrici; il 2,2% dei pazienti ha manifestato eventi di grado ≥ 3 . L'evento emorragico più frequente (epistassi) è stato segnalato nel 32,1% dei pazienti e la maggior parte dei casi è stata di grado 1. Un paziente ha manifestato un evento di epistassi di grado 3. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 124,5 giorni (mediana: 77 giorni; intervallo: 4 giorni - 617 giorni) e la durata media del primo episodio di emorragia è stata di 78,1 giorni (mediana: 9 giorni; intervallo: 1 giorno - 428 giorni).

Ritardo della crescita

Sebbene ci si possa aspettare che i bambini affetti da LGG pediatrico presentino tassi di crescita alterati rispetto ai bambini non affetti da cancro, i pazienti trattati con tovorafenib fino a 24 mesi hanno mostrato riduzioni degli Z-score dell'altezza rispetto al basale, in confronto a valori normativi specifici per età e sesso. Nello studio FIREFLY-1 sono state segnalate ritardo della crescita nel 44,5% dei pazienti di età pari o inferiore a 18 anni. Il ritardo della crescita ha determinato la sospensione della somministrazione nel 5,1% dei pazienti e una riduzione della dose nel 2,2% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno manifestato ritardo della crescita e sottoposti a radiografie della mano per valutare l'età ossea, non sono emerse evidenze di chiusura prematura delle cartilagini di accrescimento epifisarie né di incremento dell'età ossea. Il ritardo della crescita ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento nel 2,9% dei pazienti. I pazienti seguiti dopo la sospensione del trattamento con tovorafenib hanno mostrato recupero della velocità di crescita e aumento degli Z-score.

Eventi epatici

Nello studio FIREFLY-1 è stata segnalata ALT aumentata nel 24,8% dei pazienti trattati con tovorafenib. Il 38% dei pazienti trattati con tovorafenib ha manifestato AST aumentata. Sono stati osservati aumenti dell'ALT e dell'AST di grado ≥ 3 rispettivamente nel 5,8% e nel 2,9% dei pazienti. Nel 14,6% dei pazienti è stata inoltre segnalata bilirubina aumentata. Il tempo medio all'insorgenza di ALT aumentata è stato di 215,3 giorni (intervallo: 1 - 672 giorni), all'insorgenza di AST aumentata è stato di 123,4 giorni (intervallo: 12 - 813 giorni) e all'insorgenza di bilirubina aumentata è stato di 79,6 giorni (intervallo: 13 - 645 giorni). L'ALT aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nel 5,1% dei pazienti e a una riduzione della dose nel 1,5% dei pazienti, mentre l'AST aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nel 2,9% dei pazienti e a una riduzione della dose nell'0,7% dei pazienti. La bilirubina aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nell'0,7% dei pazienti e nessun paziente ha necessitato di una riduzione della dose.

Creatinfosfochinasi ematica aumentata

Nello studio FIREFLY-1, il 62% dei pazienti ha segnalato eventi di creatinfosfochinasi (CPK) ematica aumentata. Il 12,4% dei pazienti ha segnalato eventi di Grado ≥ 3 . Tutti gli eventi sono stati non

gravi. Tra i soggetti che hanno presentato un aumento della CPK, nella maggioranza dei casi (61,2%) l'incremento è stato osservato entro le prime 4 settimane dall'inizio del trattamento con tovorafenib. Alcuni pazienti hanno manifestato più episodi. La CPK aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nel 3,6% dei pazienti. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 98,5 giorni (mediana: 29 giorni; intervallo da 4 giorni a 701 giorni). La durata media del primo episodio dell'evento è stata di 238,4 giorni (mediana: 122 giorni; intervallo: da 8 giorni a 926 giorni).

Anemia

Nello studio FIREFLY-1 è stata segnalata anemia nel 61,3% dei pazienti. Nel 13,1% dei pazienti sono stati osservati eventi di anemia di Grado ≥ 3 . La maggior parte di questi pazienti (54,8%) ha segnalato un evento di anemia entro 60 giorni dall'inizio del trattamento con tovorafenib. Un paziente ha manifestato un evento grave. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di anemia; il 2,2% dei pazienti ha segnalato anemia che ha richiesto la sospensione della somministrazione o una modifica della dose. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 107,4 giorni (mediana: 57 giorni; intervallo: da 8 giorni a 737 giorni). La durata media del primo episodio di anemia è stata di 207,1 giorni (mediana: 89,5 giorni; intervallo: da 1 giorno a 826 giorni).

Tossicità cutanea, inclusa fotosensibilità

Nello studio FIREFLY-1 si è manifestata eruzione cutanea nell'83,2% dei pazienti. La maggior parte degli eventi è stata lieve; nel 12,4% dei pazienti sono stati segnalati eventi di grado ≥ 3 . L'eruzione cutanea ha determinato la sospensione della somministrazione nel 16,1% dei pazienti e una riduzione della dose nel 8,8% dei pazienti, un paziente (0,7%) ha interrotto il trattamento a causa di eruzione cutanea pruriginosa. Il tempo medio all'insorgenza di eruzione cutanea dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 87,6 giorni (mediana: 14,5 giorni; intervallo: da 1 giorno a 617 giorni) e la durata media del primo episodio di eruzione cutanea è stata di 103 giorni (mediana: 43 giorni; intervallo: da 1 giorno a 777 giorni). La fotosensibilità ha interessato il 14,6% dei pazienti, compreso un evento di grado 3 in un singolo paziente (0,7%), e ha determinato la sospensione della somministrazione in un paziente (0,7%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni sul sovradosaggio con tovorafenib. In caso di sovradosaggio, si deve sospendere la terapia con tovorafenib e trattare il paziente con cure di supporto, istituendo ove necessario un adeguato monitoraggio. Poiché tovorafenib è altamente legato alle proteine plasmatiche, è probabile che l'emodialisi sia inefficace nel trattamento del sovradosaggio con tovorafenib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitore delle proteine chinasi, inibitore della serina-treonina chinasi Raf (RAF), codice ATC: L01EC04

Meccanismo d'azione

Tovorafenib è un inibitore selettivo di tipo II delle chinasi RAF, sotto forma di piccola molecola, con capacità di penetrazione nel sistema nervoso centrale (SNC) che inibisce BRAF mutato V600E, BRAF wild-type e CRAF wild-type, inclusi monomeri e dimeri RAF, nonché fusioni di BRAF, determinando una soppressione dell'attivazione della via MAPK (vedere paragrafo 5.3).

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Alla dose raccomandata di tovorafenib di 380 mg/m² per via orale una volta a settimana (non superiore a 600 mg), non è stato osservato un aumento medio dell'intervallo QT > 20 millisecondi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tovorafenib è stata valutata in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi in uno studio clinico multicentrico, in aperto, a braccio singolo (FIREFLY-1 [Braccio 1]). I pazienti idonei (n = 76), di età compresa tra 6 mesi e 25 anni, dovevano essere affetti da glioma di basso grado (LGG) pediatrico recidivato o refrattario con alterazione attivante di BRAF in base all'analisi del laboratorio locale. I pazienti dovevano anche presentare almeno una lesione misurabile secondo i criteri RANO 2010. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad almeno una linea di precedente terapia sistemica e presentavano evidenze documentate di progressione radiografica. Sono stati esclusi i pazienti affetti da tumori con ulteriori alterazioni molecolari attivanti (per es. mutazioni di IDH1/2, mutazioni di FGFR) e i pazienti con diagnosi nota o sospetta di neurofibromatosi tipo 1 (NF1).

I pazienti hanno ricevuto tovorafenib a una dose di circa 420 mg/m² per via orale una volta a settimana (intervallo: da 290 a 476 mg/m², 0,76 - 1,25 volte la dose raccomandata) in base alla superficie corporea, con una dose massima di 600 mg, fino alla progressione della malattia, alla perdita di beneficio clinico o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

Sono state effettuate valutazioni del tumore ogni 12 settimane.

I principali endpoint di efficacia erano il tasso di risposta globale (ORR) dei pazienti valutato mediante una revisione indipendente in base ai criteri RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), l'endpoint primario, e il RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*). Altre misure di esito di efficacia erano la durata della risposta (duration of response), il tempo di risposta (time to response), l'ORR e la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) valutati mediante una revisione indipendente in base ai criteri RANO-LGG (2011).

L'età mediana era 8,5 anni (intervallo: 2-21 anni): 14 pazienti avevano un'età inferiore a 6 anni, 42 pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 12 anni, 15 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 16 anni, e 6 pazienti avevano un'età superiore a 16 anni e inferiore a 25 anni; il 53% era di sesso maschile; il 61% erano caucasici; e il 93% presentava un performance status di Karnofsky/Lansky compreso tra 80 e 100. I pazienti erano stati sottoposti a una mediana di 3 precedenti regimi sistemici (intervallo: 1-9), compresi il 22%, il 26%, il 21% e il 30% dei pazienti che avevano ricevuto rispettivamente 1, 2, 3 e > 3 precedenti regimi sistemici. Le precedenti terapie sistemiche più comuni erano i regimi chemioterapici (carboplatino e vincristina). 46 pazienti (60%) erano stati precedentemente sottoposti a trattamento con un inibitore della via delle MAP chinasi. Le sedi più comuni del tumore erano la via ottica (51%), le strutture della linea mediana profonda (12%), il tronco encefalico (8%), il cervelletto (7%) e l'emisfero cerebrale (5%). 63 pazienti (83%) presentavano una fusione o un riarrangiamento di BRAF e 13 pazienti (17%) presentavano una mutazione V600. La durata mediana del trattamento è stata di 23,7 mesi (intervallo: 0,7-32,1 mesi).

In base al protocollo, i pazienti potevano anche fare una pausa terapeutica facoltativa dopo aver completato 26 cicli di terapia/24 mesi di trattamento e a discrezione dello sperimentatore: il 43% (33/76) dei pazienti ha fatto una pausa terapeutica, mentre il 14% (11/76) dei pazienti è rimasto in trattamento. Dei pazienti che hanno fatto una pausa terapeutica, 3 (9,1%) sono stati ritrattati con tovorafenib dopo evidenze cliniche o radiografiche di progressione della malattia.

In base ai criteri RANO-HGG secondo revisione indipendente, su 69 pazienti valutabili, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 71,0% (IC 95%: 58,8; 81,3), con il 23,2% dei pazienti in risposta

completa, il 47,8% in risposta parziale e il 21,7% in malattia stabile. La durata mediana della risposta è stata di 19,7 mesi. (IC 95%: 13,7 NE [non stimabile]).

I risultati di efficacia basati sui criteri RANO-HGG sono mostrati nella tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia in base alla revisione indipendente nello studio FIREFLY-1 (Braccio 1)

Parametro di efficacia	RAPNO-LGG N=76*
Tasso di risposta obiettiva	
ORR (CR+PR+MR) IC al 95% ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Miglior risposta obiettiva	
Risposta completa (CR), n (%)	0 (0)
Risposta parziale (PR), n (%)	29 (38,2%)
Risposta minore (MR), n (%)	11 (14,5%)
Malattia stabile (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progressione della malattia (PD), n (%)	13 (17,1%)
Durata della risposta (DoR)	
Mediana (IC al 95%) ^b , mesi	18,0 (12,0; 22,8)
Tasso di DoR ≥ 12 mesi (95% IC) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
Tasso di DoR ≥ 24 mesi (95% IC) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Abbreviazioni: RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for LowGrade- Glioma*; IC = intervallo di confidenza.

* Almeno una lesione misurabile secondo i criteri di imaging pertinenti al basale in base ai criteri RAPNO-LGG

^a In base all'intervallo esatto di confidenza di Clopper-Pearson.

^b In base alla stima di Kaplan-Meier.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati dello studio FIREFLY-2 fino a luglio 2030 con Ojemda in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del glioma di basso grado pediatrico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione con procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Salvo diversamente indicato, i parametri farmacocinetici di tovorafenib sono presentati come media (CV%). Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione (pop-PK), la concentrazione massima (C_{max}) di tovorafenib allo stato stazionario è 6,9 µg/ml (23%) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) è 508 µg.h/ml (31%). Il tempo al raggiungimento dello stato stazionario

di tovorafenib è 12 giorni (33%). L'esposizione a tovorafenib aumenta in modo proporzionale alla dose. Non si verifica alcun accumulo clinicamente significativo di tovorafenib.

Assorbimento

Sulla base di uno studio clinico su volontari sani, il tempo mediano (minimo, massimo) al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di tovorafenib è di 3 ore (1,5; 4 ore), dopo una singola dose somministrata sotto forma di compresse o sospensione orale.

Effetto del cibo

Sulla base di uno studio clinico su volontari sani, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella C_{max} e nell'AUC di tovorafenib dopo la somministrazione delle compresse con un pasto ad alto contenuto di grassi (circa 859 calorie totali, 54% grassi) rispetto a condizioni di digiuno, ma il T_{max} è stato ritardato a 6,5 ore.

Distribuzione

Sulla base di un modello pop-PK, il volume di distribuzione apparente di tovorafenib è 60 L/m² (23%). Tovorafenib si lega per il 97,5% alle proteine plasmatiche umane *in vitro*. Tovorafenib ha un elevato legame proteico con l'albumina ($\approx 95\%$) e si lega moderatamente all'alfa-1 glicoproteina acida (AAG) ($\approx 42\%$).

Biotrasformazione

Tovorafenib è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi e dal CYP2C8 *in vitro*. Il CYP3A, il CYP2C9 e il CYP2C19 metabolizzano tovorafenib in misura minore.

Studi di interazione farmacologica

Studi in vitro

Enzimi CYP450: tovorafenib inibisce gli enzimi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A, ma non gli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP2D6 a concentrazioni potenzialmente e clinicamente rilevanti. Tovorafenib induce gli enzimi CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 potenzialmente a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Sistemi di trasporto: tovorafenib non è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), della glicoproteina P (P-gp), di OATP1B1 e di OATP1B3. Tovorafenib non è stato valutato come substrato di OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e OCT2. Tovorafenib inibisce potenzialmente la BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e MATE1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Sulla base di un modello pop-PK, l'emivita terminale di tovorafenib è di circa 56 ore (33%) e la clearance apparente è di 0,7 L/h/m² (31%). Sulla base di uno studio clinico su volontari sani, dopo una singola dose di tovorafenib radiomarcato per via orale, il 66,1% della dose radiomarcata totale è stato rinvenuto nelle feci (l'8,6% in forma immodificata) e il 28,7% della dose è stato rinvenuto nelle urine (lo 0,2% in forma immodificata).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Sulla base di un modello pop-PK, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tovorafenib in funzione dell'età (intervallo: 1-94 anni). La C_{max} e l'AUC nei pazienti pediatrici di età compresa tra 11 mesi e 17 anni rientravano nell'intervallo di valori osservati negli adulti trattati con la stessa dose in base alla superficie corporea.

Pazienti con compromissione renale

Sulla base di un modello pop-PK, non sono state osservate differenze clinicamente significative di tovorafenib in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ calcolata con l'equazione di Schwartz o l'equazione MDRD). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Pazienti con compromissione epatica

Sulla base di un modello pop-PK dei dati PK derivati da studi clinici, non sono state osservate differenze clinicamente significative di tovorafenib in pazienti con test di funzionalità epatica lievemente alterata (definiti con bilirubina $\leq$ limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN o bilirubina $>$ da 1 volta a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con test di funzionalità epatica lievemente alterata (definiti con bilirubina $>$ da 1,5 volte a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) o test di funzionalità epatica gravemente alterata (definiti con bilirubina totale $>$ 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 4.2).

Popolazioni

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tovorafenib in funzione della popolazione (caucasici, neri, asiatici).

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tovorafenib in funzione del sesso.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'esposizione a tovorafenib è associata a una riduzione degli Z-score dell'altezza per età nei pazienti pediatrici. Il rischio di una bassa altezza rispetto all'età persiste durante il trattamento con tovorafenib. Un'esposizione a tovorafenib più elevata è stata associata a un maggior rischio di reazioni avverse come eruzione cutanea ed enzimi epatici (AST e ALT) elevati (vedere paragrafo 4.8). La relazione esposizione-risposta per il tasso di risposta globale in base ai criteri RAPNO/LGG non è risultata clinicamente significativa nell'intervallo di dosi di 290 - 476 mg/m^2 (0,76 - 1,25 volte la dose raccomandata).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In vitro, tovorafenib ha aumentato la fosforilazione della chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK) a concentrazioni clinicamente rilevanti in cellule con perdita di funzione della neurofibromina di tipo 1 (NF1-LOF), suggerendo un'attivazione, piuttosto che un'inibizione, della via MAPK. In un modello murino geneticamente modificato di neurofibroma plessiforme con NF1, senza alterazioni di BRAF, tovorafenib non ha mostrato attività antitumorale (vedere paragrafo 4.4) e, sebbene non statisticamente significativo, è stato osservato un aumento del volume tumorale in 2/12 topi (circa 17%).

Nelle cellule HEK293 transfettate con hERG, il canale hERG è risultato inibito, indicando un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT. La concentrazione inibitoria al 50% (IC_{50}) era a 8,9 μM , pari a 32 volte superiore alla concentrazione plasmatica libera clinica negli adulti.

Di seguito si riportano le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico:

Tovorafenib non è risultato cancerogeno in uno studio di 26 settimane (o 6 mesi) su topi transgenici a esposizioni pari a circa 0,6 volte l'esposizione nell'uomo (AUC) alla dose raccomandata nell'uomo. Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, tovorafenib non è considerato genotossico a esposizioni clinicamente rilevanti.

In uno studio preliminare sullo sviluppo embrionofetale nei ratti, è stata osservata perdita totale della prole a causa di riassorbimenti precoci in tutte le femmine a livelli di esposizione inferiore alla dose

raccomandata nell'uomo. Questo ha determinato la mancanza di feti da sottoporre a ulteriori esami e spiega l'assenza di altri studi sullo sviluppo (studi cardine o "pivotal" sullo sviluppo embrionico e studio sullo sviluppo prenatale e postnatale).

In uno studio sulla fertilità e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale in ratti femmine, tovorafenib ha ridotto il numero di gravidanze, corpi lutei ed embrioni vivi, e ha aumentato le perdite post-impianto, a dosi pari a circa 0,8 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base all'AUC.

In studi tossicologici a dosi ripetute sui ratti, della durata massima di 3 mesi, i risultati correlati a tovorafenib nei ratti femmine includevano aumento reversibile dello spessore della mucosa vaginale, aumento delle dimensioni e/o del numero di corpi emorragici ed emorragie, mentre nelle ovaie sono stati osservati follicoli cistici non reversibili, diminuzione dei corpi lutei e iperplasia cellulare interstiziale, a dosi pari a circa 0,4 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base all'AUC. Nei ratti maschi, tovorafenib ha determinato una riduzione del peso dell'epididimo e dei testicoli, che era correlata a degenerazione tubulare/atrofia dei testicoli reversibile e riduzione dello sperma epididimiale, a dosi pari a circa 0,3 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base all'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa

Silice colloidale anidra
Copolidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

Ipromellosa
Macrogol
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ojemda viene fornito in blister di PCTFE laminato tra polivinilcloruro (PVC) e retro in foglio di alluminio contenenti 4, 5 o 6 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene 16, 20 o 24 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ojemda 25 mg/ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un falcone di Ojemda contiene 300 mg di tovorafenib. Dopo la ricostituzione, un flacone di sospensione orale fornisce 12 ml di tovorafenib alla concentrazione di 25 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ojemda è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da glioma di basso grado (LGG) pediatrico con fusione o riarrangiamento di BRAF, o mutazione BRAF V600, in progressione dopo una o più terapie sistemiche precedenti (per la selezione dei pazienti basata sui biomarcatori, vedere sezione 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con tovorafenib deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Selezione del paziente

Prima di somministrare tovorafenib, deve essere confermata nei pazienti la presenza di una fusione o di un riarrangiamento di BRAF, o di una mutazione BRAF V600, valutata mediante un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) dotato di marcatura CE con corrispondente destinazione d'uso. Se non è disponibile un dispositivo IVD dotato di marcatura CE, la presenza di una fusione o di un riarrangiamento di BRAF, o di una mutazione BRAF V600, deve essere valutata e confermata mediante un test alternativo validato.

Posologia

La dose raccomandata di tovorafenib in base alla superficie corporea (BSA) è 380 mg/m² una volta a settimana. La dose massima raccomandata è 600 mg una volta a settimana (vedere tabella 1).

Ojemda può essere somministrato come sospensione orale (vedere tabella 1) o come compressa a rilascio immediato (vedere RCP delle compresse rivestite con film di tovorafenib da 100 mg).

La dose raccomandata per i pazienti con BSA inferiore a 0,3 m² non è stata stabilita.

Tabella 1: Dose raccomandata in base alla superficie corporea

Superficie corporea	Volume della dose*	Dose raccomandata (una volta a settimana)
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 massima per flacone è 300 mg (12 ml).

Durata del trattamento

Il trattamento con tovorafenib deve proseguire una volta a settimana fino alla progressione della malattia, alla perdita di beneficio clinico o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

Dosi saltate o ritardate

Se è stata saltata una dose e sono trascorsi 3 giorni o meno dal giorno previsto per l'assunzione, la dose mancata deve essere assunta il prima possibile e la dose successiva deve essere assunta nel giorno regolarmente programmato.

Se è stata saltata una dose e sono trascorsi più di 3 giorni dal giorno previsto per l'assunzione, si deve ignorare la dose saltata e assumere la dose successiva il giorno regolarmente programmato.

Le dosi devono essere assunte a distanza di almeno 4 giorni l'una dall'altra.

Vomito

In caso di vomito immediatamente dopo l'assunzione di una dose, la dose deve essere ripetuta.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse potrebbe richiedere una riduzione della dose, la sospensione del trattamento o l'interruzione del trattamento.

Nella tabella 2 sono riportate le riduzioni della dose raccomandate per le reazioni avverse relative a tovorafenib polvere per sospensione orale.

Tabella 2: Riduzioni della dose raccomandate per le reazioni avverse

Superficie corporea	Prima riduzione della dose		Seconda riduzione della 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

Nella tabella 3 sono riportate le modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse relative a tovorafenib.

Tabella 3: Modifiche della dose raccomandate per le reazioni avverse

Gravità della reazione avversa al farmaco^a	Modifica della dose^b
<i>Emorragia ed emorragia intratumorale</i>	
• Intollerabile di grado 2 • Di grado 3	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Prima insorgenza di qualsiasi evento di grado 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Ricorrente di grado 4	Interruzione definitiva.
<i>Tossicità cutanea, inclusa fotosensibilità</i>	
• Intollerabile di grado 2 • Di grado 3 o 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione permanente.
<i>Eventi avversi epatici</i>	
• AST o ALT di grado 3 • Bilirubina di grado 3	Sospendere la somministrazione. - Se migliora a Grado ≤ 2 o al livello basale, riprendere come segue: - Se l'anomalia dei test di laboratorio si risolve entro 8 giorni, riprendere alla stessa dose. - Se l'anomalia dei test di laboratorio non si risolve entro 8 giorni, riprendere a un dosaggio inferiore.
• Prima insorgenza di qualsiasi evento di grado 4	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a un dosaggio inferiore. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Ricorrente di grado 4	Interruzione definitiva.
<i>Altre reazioni avverse</i>	
• Intollerabile di grado 2 • Di grado 3	Sospendere la somministrazione. - In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione definitiva.
• Di grado 4	Sospendere la somministrazione.

	- In caso di miglioramento al grado 0-1, riprendere a una dose ridotta. - In assenza di miglioramento, valutare l'interruzione.
--	--

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

^b Vedere tabella 2 per le riduzioni della dose raccomandate.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per i pazienti con test di funzionalità epatica lievemente alterata (definiti con bilirubina $\leq$ limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] $>$ ULN o bilirubina $>$ da 1 volta a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con test di funzionalità epatica moderatamente alterata (definiti con bilirubina $>$ da 1,5 volte a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) o test di funzionalità epatica gravemente alterata (bilirubina $>$ 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con test di funzionalità epatica moderatamente alterata o grave devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con tovorafenib.

Compromissione renale

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m² calcolata con l'equazione di Schwartz o l'equazione MDRD). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica pediatrica con tovorafenib è limitata, in particolare nella fascia di età compresa tra 6 mesi e 2 anni. La sicurezza e l'efficacia di tovorafenib nei bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ojemda è per uso orale.

Se il paziente non è in grado di deglutire e ha un sondino nasogastrico *in situ*, la sospensione orale può essere somministrata mediante il sondino (vedere paragrafo 6.6).

Ojemda può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2) e deve essere assunto in un giorno e a un orario regolarmente programmati, una volta a settimana.

Ojemda deve essere somministrato ai pazienti pediatrici sotto la supervisione di un adulto.

Ojemda polvere per sospensione orale deve essere ricostituito prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). Prima del primo utilizzo della sospensione orale, bisogna illustrare a coloro i quali si prendono cura dei pazienti (e, se del caso, ai pazienti) la preparazione, la dose e la somministrazione corrette di Ojemda.

Istruzioni dettagliate sulla preparazione e sulla somministrazione della polvere per sospensione orale sono riportate nel paragrafo 6.6 e alla fine del foglio illustrativo.

La polvere per sospensione orale e le compresse rivestite con film possono essere usate in modo intercambiabile (vedere RCP di tovorafenib compresse rivestite con film 100 mg). Per i pazienti che non riescono a deglutire o con BSA inferiore a 0,9 m², si deve fornire la sospensione orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emorragia intratumorale

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono stati segnalati molto comunemente eventi di emorragia intratumorale (inclusi i termini emorragia del tumore ed emorragia del tumore intracranico) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere informati del rischio di emorragia intratumorale durante il trattamento con tovorafenib. Il rischio di emorragia del tumore può aumentare con l'uso concomitante di anticoagulanti e di una terapia antiaggregante piastrinica. È necessario effettuare regolarmente il monitoraggio dei segni e dei sintomi di emorragia e valutazioni secondo indicazione clinica. L'insorgenza di eventi emorragici deve essere gestita con la sospensione della somministrazione o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Altri eventi emorragici

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono stati segnalati molto comunemente eventi emorragici. In caso di emorragia, i pazienti devono essere trattati secondo indicazione clinica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere informati del rischio di emorragia durante il trattamento con tovorafenib. Il rischio di emorragia può aumentare con l'uso concomitante di anticoagulanti e di una terapia antiaggregante piastrinica. È necessario effettuare regolarmente il monitoraggio dei segni e dei sintomi di emorragia e valutazioni secondo indicazione clinica. L'insorgenza di eventi emorragici deve essere gestita con la sospensione della somministrazione, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono state segnalate molto comunemente riduzioni della velocità di crescita (vedere paragrafo 4.8). I pazienti e i coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere informati del rischio di un effetto sulla crescita durante il trattamento con tovorafenib. È necessario effettuare il monitoraggio della crescita e dello sviluppo prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib, regolarmente nel corso del trattamento e dopo l'interruzione del trattamento.

Eventi avversi epatici

Nei pazienti trattati con tovorafenib sono stati segnalati molto comunemente eventi avversi epatici, nello specifico aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), dell'aspartato aminotransferasi (AST) e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

È necessario effettuare il monitoraggio dei livelli di AST, ALT e bilirubina, e della funzionalità epatica, prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib, 1 mese dopo l'inizio del trattamento e regolarmente nel corso del trattamento. Il trattamento deve essere sospeso e ripreso alla stessa dose o a una dose ridotta in caso di miglioramento, oppure interromperlo definitivamente in base alla gravità degli eventi avversi (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità cutanea, inclusa fotosensibilità

Nei pazienti trattati con tovorafenib è stata segnalata molto comunemente eruzione cutanea, inclusi eventi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di nuove reazioni cutanee o il peggioramento di reazioni cutanee già in corso. È necessario valutare un consulto dermatologico e l'avvio di cure di supporto secondo indicazione clinica. I pazienti e i coloro i quali si prendono cura dei pazienti devono essere avvisati del rischio di eruzione cutanea e fotosensibilità durante il trattamento con tovorafenib. Si raccomanda di adottare precauzioni contro l'esposizione ai raggi ultravioletti, come l'utilizzo di creme solari (con fattore di protezione solare SPF ≥ 50), occhiali da sole e/o indumenti protettivi, durante il trattamento con tovorafenib. Il trattamento deve essere sospeso, ripreso a una dose ridotta o interrotto definitivamente in base alla gravità della reazione avversa (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile, si devono fornire consigli appropriati sui metodi contraccettivi efficaci. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi non ormonali efficaci, come un metodo di barriera, durante la terapia e per almeno 28 giorni dopo l'ultima dose di tovorafenib (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono usare il preservativo e metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con tovorafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.6).

Tumori associati a neurofibromatosi tipo 1 (NF1)

Sulla base di dati non clinici relativi a modelli NF1 senza alterazioni di BRAF, tovorafenib può promuovere la crescita tumorale in pazienti con tumori associati a NF1 (vedere paragrafo 5.3). È necessario confermare le evidenze di un'alterazione di BRAF prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flacone, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su tovorafenib

Tovorafenib è un substrato dell'enzima metabolizzante CYP2C8.

Inibitori del CYP2C8 forti o moderati

Si prevede che gli inibitori del CYP2C8 forti o moderati aumentino l'esposizione a tovorafenib sulla base della comprensione del meccanismo della sua eliminazione, il che può accrescere il rischio di reazioni avverse con tovorafenib (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di tovorafenib con un inibitore del CYP2C8 forte o moderato (e.g. gemfibrozil) deve essere evitata.

Induttori del CYP2C8 forti o moderati

Si prevede che gli induttori del CYP2C8 forti o moderati diminuiscano l'esposizione a tovorafenib sulla base della comprensione del meccanismo della sua eliminazione, il che può ridurre l'efficacia di tovorafenib (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di tovorafenib con un induttore del CYP2C8 forte o moderato (e.g. carbamazepina) deve essere evitata.

Effetti di tovorafenib su altri medicinali

Substrati del CYP3A

Tovorafenib è un induttore del CYP3A. Si prevede che la somministrazione concomitante di tovorafenib diminuisca l'esposizione ad alcuni substrati del CYP3A, il che può ridurre l'efficacia di questi ultimi (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di tovorafenib con alcuni substrati del CYP3A (e.g. tacrolimus) in cui variazioni minime della concentrazione possono portare a gravi fallimenti terapeutici deve essere evitata. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, bisogna monitorare i pazienti per la perdita di efficacia, salvo diversamente raccomandato nel RCP dei substrati del CYP3A.

La somministrazione concomitante di tovorafenib con contraccettivi ormonali (substrati del CYP3A) può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.4, 4.6 e 5.2). La somministrazione concomitante di contraccettivi ormonali con tovorafenib deve essere evitata. Se non è possibile evitare la somministrazione concomitante, si deve usare un ulteriore metodo contraccettivo non ormonale efficace durante la somministrazione concomitante e per 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento con tovorafenib.

Substrati del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9

Dati in vitro hanno indicato che tovorafenib potrebbe avere il potenziale di indurre CYP1A2 e CYP2B6 e di inibire CYP2C8 e CYP2C9. La rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta. Quando tovorafenib è somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati da questi enzimi, è raccomandato un monitoraggio appropriato.

Substrati dei trasportatori

Dati in vitro hanno indicato che tovorafenib potrebbe avere il potenziale di inibire BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e MATE1; la rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta. Quando tovorafenib è somministrato in concomitanza con medicinali che sono substrati di questi trasportatori, è raccomandato un monitoraggio appropriato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne e negli uomini

Le donne in età fertile devono sottoporsi a un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento con tovorafenib.

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento con tovorafenib. Tovorafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e metodi contraccettivi non ormonali efficaci, come un metodo di barriera, devono essere usati (vedere paragrafo 4.5). I pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile potenzialmente fertili devono usare il preservativo e metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con tovorafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di tovorafenib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Tovorafenib non deve essere somministrato a donne in gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi il possibile rischio per il feto. Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto. Se una paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con tovorafenib, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se tovorafenib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso; pertanto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tovorafenib e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di tovorafenib sulla fertilità negli esseri umani. In base ai risultati negli animali, tovorafenib potrebbe influire sulla fertilità negli uomini e nelle donne potenzialmente fertili e tale effetto potrebbe non essere reversibile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

Tovorafenib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si raccomanda cautela nella valutazione della capacità del paziente di svolgere attività che richiedono giudizio, abilità motorie o cognitive, tale valutazione deve tenere conto dello stato clinico del paziente e del profilo delle reazioni avverse associate a tovorafenib. I pazienti devono essere informati della possibilità che tovorafenib causi stanchezza, la quale può influire su queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di tovorafenib si basa sui dati aggregati di 137 pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da LGG pediatrico recidivato o refrattario con alterazione di BRAF in uno studio clinico (FIREFLY-1, Bracci di trattamento 1 e 2). La durata mediana del trattamento è stata di 22,5 mesi (intervallo: 0,7-32,1 mesi). Le caratteristiche della popolazione di sicurezza includevano pazienti di età mediana pari a 9 anni (intervallo: 1-24 anni); 3 (2%) pazienti avevano un'età compresa tra 6 mesi e < 2 anni, 93 (68%) pazienti avevano un'età compresa tra 2 anni e < 12 anni, e 41 (30%) pazienti avevano un'età > 12 anni.

Le reazioni avverse al farmaco più comuni per singolo standard termine MedDRA (Preferred Term MedDRA) sono state cambiamento del colore dei capelli (77,4%), creatinfosfochinasi ematica aumentata (62,0%), stanchezza (60,6%), anemia (60,6%), vomito (56,2%), , ipofosfatemia (52,6%), cefalea (52,6%), eruzione cutanea maculopapulare (50,4%), piressia (46,7%), ritardo della crescita (43,1%), pelle secca (40,9%), aspartato aminotransferasi aumentata (38,0%), lattato deidrogenasi ematica aumentata (38,0%), nausea (37,2%), stipsi (36,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (35,8%), dermatite acneiforme (34,3%), epistassi (32,1%), riduzione dell'appetito (29,9%) e paronichia (29,9%).

Le reazioni avverse al farmaco gravi più comuni sono state ritardo di crescita (6,6%), vomito (6,6%) ed emorragia del tumore (5,1%).

La reazione avversa segnalata più comunemente che ha portato a una riduzione della dose di tovorafenib in > 5% dei pazienti è stata l'eruzione cutanea maculo-papulare (5,1%). Le reazioni avverse segnalate più comunemente che hanno portato all'interruzione della somministrazione di tovorafenib in > 5% dei pazienti sono state piressia (13,9%), eruzione cutanea maculo-papulare (10,2%), vomito (10,2%), stanchezza (5,8%), nausea (5,1%), cefalea (5,1%) e alanina aminotransferasi aumentata (5,1%).

Le reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione definitiva del trattamento con tovorafenib in più di un paziente sono state ritardo di crescita (2,9%) ed emorragia del tumore (2,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella 4 sono riportate le reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con tovorafenib in monoterapia nello studio FIREFLY-1 (n=137). Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla seguente convenzione di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$) e comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$). All'interno di ogni classificazione di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4: Reazioni avverse al farmaco segnalate in pazienti affetti da LGG pediatrico nello studio FIREFLY-1 (n=137)

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, paronichia, infezione virale
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Appetito ridotto, ipokaliemia, ipoalbuminemia, iponatremia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	
Comune	Blefarite, occhio secco
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia ^b , emorragia del tumore ^c , rossore

Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Vomito, nausea, stipsi, dolore addominale ^d , stomatite ^e , diarrea ^f
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Eruzione cutanea ^g , cambiamento del colore dei capelli, pelle secca ^h , dermatite acneiforme ⁱ , prurito, alterazione del colore della pelle ^j , alopecia, reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Ritardo della crescita ^k , dolore a un arto, mialgia, artralgia
Patologie generali	
Molto comune	Stanchezza, piressia, edema ^l
Esami diagnostici	
Molto comune	Fosfato ematico diminuito ^m , creatinfosfochinasi ematica aumentata, latticodeidrogenasi ematica aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, peso diminuito, alanina aminotransferasi aumentata, conta linfocitaria diminuita, bilirubina ematica aumentata, conta leucocitaria diminuita
Comune	Eosinofilia
^a Include i termini emoglobina diminuita ^b Include i termini epistassi, contusione, sanguinamento gengivale, ematoma, petecchie, emorragia gastrointestinale, ematemesi, ematochezia, emorragia del tratto gastrointestinale inferiore, porpora, emorragia subdurale, emorragia vaginale. ^c Include i termini emorragia del tumore, emorragia del tumore intracranica ^d Include i termini dolore addominale superiore ^e Include i termini ulcera aftosa, ulcerazione orale, cheilite, cheilite angolare, ulcerazione del labbro ^f Include il termine enterocolite. ^g Include i termini eruzione cutanea maculo-papulare, eczema, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, esantema pustoloso, dermatite, eruzione da farmaci, esfoliazione cutanea, dermatite bollosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa, eritema multiforme, eruzione cutanea vescicolare. ^h Include i termini labbra screpolate, labbro secco, xeroderma ⁱ Include il termine acne. ^j Include i termini depigmentazione cutanea, iperpigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea, nevo melanocitico. ^k Include i termini ritardo nella crescita ^l Include i termini edema della faccia, tumefazione del viso, edema periorbitale, tumefazione degli occhi, edema periferico, tumefazione periferica, edema delle labbra, edema della vulva. ^m Include il termine ipofosfatemia	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Emorragia intratumorale (ITH)

Nello studio FIREFLY-1 è stata osservata emorragia intratumorale (include i termini emorragia di tumore ed emorragia del tumore intracranico) nel 13,9% dei pazienti; il 3,6% dei pazienti ha segnalato eventi di Grado ≥ 3 e lo 0,7% dei pazienti ha segnalato eventi di Grado 5. Il trattamento con tovorafenib è stato interrotto definitivamente a causa di eventi di ITH nel 2,9% dei pazienti. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 239,2 giorni (mediana: 206 giorni; intervallo: 23 - 671 giorni) e la durata media del primo episodio di ITH è stata di 30,8 giorni (mediana: 19,5 giorni; intervallo: da 1 giorno a 88 giorni).

Altri eventi emorragici

Nello studio FIREFLY-1 sono stati osservati altri eventi emorragici nel 40,1% dei pazienti pediatrici; il 2,2% dei pazienti ha manifestato eventi di grado 3. L'evento emorragico più frequente (epistassi) è stato segnalato nel 32,1% dei pazienti e la maggior parte dei casi è stata di grado 1. Un paziente ha manifestato un evento di epistassi di grado 3. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 124,5 giorni (mediana: 77 giorni; intervallo: da 4 giorni a 617 giorni) e la durata media del primo episodio di emorragia è stata di 78,1 giorni (mediana: 9 giorni; intervallo: da 1 giorno a 428 giorni).

Ritardo della crescita

Sebbene ci si possa aspettare che i bambini affetti da LGG pediatrico presentino tassi di crescita alterati rispetto ai bambini non affetti da cancro, i pazienti trattati con tovorafenib fino a 24 mesi hanno mostrato riduzioni degli Z-score dell'altezza rispetto al basale, in confronto a valori normativi specifici per età e sesso. Nello studio FIREFLY-1 è stato segnalato ritardo della crescita nel 44,5% dei pazienti di età pari o inferiore a 18 anni. Il ritardo della crescita ha determinato la sospensione della somministrazione nel 5,1% dei pazienti e una riduzione della dose nel 2,2% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno manifestato ritardo della crescita e sottoposti a radiografie della mano per valutare l'età ossea, non sono emerse evidenze di chiusura prematura delle cartilagini di accrescimento epifisarie né di incremento dell'età ossea. Il ritardo della crescita ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento nel 2,9% dei pazienti. I pazienti seguiti dopo la sospensione del trattamento con tovorafenib hanno mostrato recupero della velocità di crescita e aumento degli Z-score.

Eventi avversi epatici

Nello studio FIREFLY-1 è stata segnalata ALT aumentata nel 24,8% dei pazienti trattati con tovorafenib. Il 38% dei pazienti trattati con tovorafenib ha manifestato AST aumentata. Sono stati osservati aumenti dell'ALT e dell'AST di grado ≥ 3 rispettivamente nel 5,8% e nel 2,9% dei pazienti. Nel 14,6% dei pazienti è stata inoltre segnalata bilirubina aumentata. Il tempo medio all'insorgenza di ALT aumentata è stato di 215,3 giorni (intervallo: 1 - 672 giorni), all'insorgenza di AST aumentata è stato di 123,4 giorni (intervallo: 12 - 813 giorni) e all'insorgenza di bilirubina aumentata è stato di 79,6 giorni (intervallo: 13 - 645 giorni). L'ALT aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nel 5,1% dei pazienti e a una riduzione della dose nel 1,5% dei pazienti, mentre l'AST aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nel 2,9% dei pazienti e a una riduzione della dose nell'0,7% dei pazienti. La bilirubina aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nell'0,7% dei pazienti e nessun paziente ha necessitato di una riduzione della dose.

Creatinfosfochinasi ematica aumentata

Nello studio FIREFLY-1, il 62% dei pazienti ha segnalato eventi di creatinfosfochinasi (CPK) ematica aumentata. Il 12,4% dei pazienti ha segnalato eventi di Grado ≥ 3 . Tutti gli eventi sono stati non gravi. Tra i soggetti che hanno presentato un aumento della CPK, nella maggioranza dei casi (61,2%) l'incremento è stato osservato entro le prime 4 settimane dall'inizio del trattamento con tovorafenib. Alcuni pazienti hanno manifestato più episodi. La CPK aumentata ha portato alla sospensione della somministrazione nel 3,6% dei pazienti. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 98,5 giorni (mediana: 29 giorni; intervallo: da 4 giorni a 701 giorni). La durata media del primo episodio dell'evento è stata di 238,4 giorni (mediana: 122 giorni; intervallo: da 8 giorni a 926 giorni).

Anemia

Nello studio FIREFLY-1 è stata segnalata anemia nel 61,3% dei pazienti. Nel 13,1% dei pazienti sono stati osservati eventi di anemia di Grado ≥ 3 . La maggior parte di questi pazienti (54,8%) ha segnalato un evento di anemia entro 60 giorni dall'inizio del trattamento con tovorafenib. Un paziente ha manifestato un evento grave. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di anemia; il 2,2% dei pazienti ha segnalato anemia che ha richiesto la sospensione della somministrazione o una modifica della dose. Il tempo medio all'insorgenza dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 107,4 giorni (mediana: 57 giorni; intervallo: da 8 giorni a 737 giorni). La durata media del primo episodio di anemia è stata di 207,1 giorni (mediana: 89,5 giorni; intervallo: da 1 giorno a 826 giorni).

Tossicità cutanea, inclusa fotosensibilità

Nello studio FIREFLY-1 si è manifestata eruzione cutanea nell'83,2% dei pazienti. La maggior parte degli eventi è stata lieve; nel 12,4% dei pazienti sono stati segnalati eventi di grado ≥ 3 . L'eruzione cutanea ha determinato la sospensione della somministrazione nel 16,1% dei pazienti e una riduzione della dose nel 8,8% dei pazienti, e un paziente (0,7%) ha interrotto il trattamento a causa di eruzione cutanea pruriginosa. Il tempo medio all'insorgenza di eruzione cutanea dall'inizio del trattamento con tovorafenib è stato di 87,6 giorni (mediana: 14,5 giorni; intervallo: da 1 giorno a 617 giorni) e la durata media del primo episodio di eruzione cutanea è stata di 103 giorni (mediana: 43 giorni; intervallo: da 1 giorno a 777 giorni). La fotosensibilità ha interessato il 14,6% dei pazienti, compreso un evento di grado 3 in un singolo paziente (0,7%), e ha determinato la sospensione della somministrazione in un paziente (0,7%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni sul sovradosaggio con tovorafenib. In caso di sovradosaggio, si deve sospendere la terapia con tovorafenib e trattare il paziente con cure di supporto, istituendo ove necessario un adeguato monitoraggio. Poiché tovorafenib è altamente legato alle proteine plasmatiche, è probabile che l'emodialisi sia inefficace nel trattamento del sovradosaggio con tovorafenib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente antineoplastico, inibitore delle proteine chinasi, inibitore della serina-treonina chinasi Raf (RAF), codice ATC: L01EC04

Meccanismo d'azione

Tovorafenib è un inibitore selettivo di tipo II delle chinasi RAF, sotto forma di piccola molecola, con capacità di penetrazione nel sistema nervoso centrale (SNC) che inibisce BRAF mutato V600E, BRAF wild-type e CRAF wild-type, inclusi monomeri e dimeri RAF, nonché fusioni di BRAF, determinando una soppressione dell'attivazione della via MAPK (vedere paragrafo 5.3).

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Alla dose raccomandata di tovorafenib di 380 mg/m² per via orale una volta a settimana (non superiore a 600 mg), non è stato osservato un aumento medio dell'intervallo QT > 20 millisecondi.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tovorafenib è stata valutata in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi in uno studio clinico multicentrico, in aperto, a braccio singolo (FIREFLY-1 [Braccio 1]). I pazienti idonei (n=76), di età compresa tra 6 mesi e 25 anni, dovevano essere affetti da glioma di basso grado (LGG) pediatrico recidivato o refrattario con alterazione attivante di BRAF in base all'analisi del laboratorio locale. I pazienti dovevano anche presentare almeno una lesione misurabile secondo i criteri RANO 2010. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad almeno una linea di precedente terapia sistemica e presentavano evidenze documentate di progressione radiografica. Sono stati esclusi i pazienti affetti da tumori con ulteriori alterazioni molecolari attivanti (e.g. mutazioni di IDH1/2, mutazioni di FGFR) e i pazienti con diagnosi nota o sospetta di neurofibromatosi tipo 1 (NF1).

I pazienti hanno ricevuto tovorafenib a una dose di circa 420 mg/m² per via orale una volta a settimana (intervallo: da 290 a 476 mg/m², 0,76 - 1,25 volte la dose raccomandata) in base alla superficie corporea, con una dose massima di 600 mg, fino alla progressione della malattia, alla perdita di beneficio clinico o all'insorgenza di tossicità inaccettabile. I pazienti con progressione della malattia hanno potuto proseguire il trattamento in base al parere dello sperimentatore sul beneficio clinico continuato.

Sono state effettuate valutazioni del tumore ogni 12 settimane.

I principali endpoint di efficacia erano il tasso di risposta globale (ORR) dei pazienti valutato mediante una revisione indipendente in base ai criteri RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), l'endpoint primario, e il RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*). Altre misure di esito di efficacia erano la durata della risposta (duration of response), il tempo di risposta (time to response), l'ORR e la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) valutati mediante una revisione indipendente in base ai criteri RANO-LGG (2011).

L'età mediana era 8,5 anni (intervallo: 2-21 anni): 14 pazienti avevano un'età inferiore a 6 anni, 42 pazienti avevano un'età compresa tra 6 e 12 anni, 15 pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 16 anni, e 6 pazienti avevano un'età superiore a 16 anni e inferiore a 25 anni; il 53% era di sesso maschile; il 61% erano caucasici; e il 93% presentava un performance status di Karnofsky/Lansky compreso tra 80 e 100. I pazienti erano stati sottoposti a una mediana di 3 precedenti regimi sistemici (intervallo: 1-9), compresi il 22%, il 26%, il 21% e il 30% dei pazienti che avevano ricevuto rispettivamente 1, 2, 3 e > 3 precedenti regimi sistemici. Le precedenti terapie sistemiche più comuni erano i regimi chemioterapici (carboplatino e vincristina). 46 pazienti (60%) erano stati precedentemente sottoposti a trattamento con un inibitore della via delle MAP chinasi. Le sedi più comuni del tumore erano la via ottica (51%), le strutture della linea mediana profonda (12%), il tronco encefalico (8%), il cervelletto (7%) e l'emisfero cerebrale (5%). 63 pazienti (83%) presentavano una fusione o un riarrangiamento di BRAF e 13 pazienti (17%) presentavano una mutazione V600.

La durata mediana del trattamento è stata di 23,7 mesi (intervallo: 0,7 - 32,1 mesi).

In base al protocollo, i pazienti potevano anche fare una pausa terapeutica facoltativa dopo aver completato 26 cicli di terapia/24 mesi di trattamento e a discrezione dello sperimentatore: il 43% (33/76) dei pazienti ha fatto una pausa terapeutica, mentre il 14% (11/76) dei pazienti è rimasto in trattamento. Dei pazienti che hanno fatto una pausa terapeutica, 3 (9,1%) sono stati ritrattati con tovorafenib dopo evidenze cliniche o radiografiche di progressione della malattia.

In base ai criteri RANO-HGG, secondo revisione indipendente, su 69 pazienti valutabili, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 71,0% (IC 95%: 58,8; 81,3), con il 23,2% dei pazienti in risposta completa, il 47,8% in risposta parziale e il 21,7% in malattia stabile. La durata mediana della risposta è stata di 19,7 mesi. (IC 95%: 13,7 NE [non stimabile]).

I risultati di efficacia basati sui criteri RANO-HGG sono mostrati nella tabella 5.

Tabella 5: risultati di efficacia in base alla revisione indipendente nello studio FIREFLY-1 (Braccio 1)

Parametro di efficacia	RAPNO-LGG N=76*
Tasso di risposta obiettiva	
ORR (CR+PR+MR) IC al 95% ^a	52,6% (40,8, 64,2)
Miglior risposta obiettiva	
Risposta completa (CR), n (%)	0 (0)
Risposta parziale (PR), n (%)	29 (38,2%)
Risposta minore (MR), n (%)	11 (14,5%)
Malattia stabile (SD), n (%)	22 (28,9%)
Progressione della malattia (PD), n (%)	13 (17,1%)
Durata della risposta (DoR)	
Mediana (IC al 95%) ^b , mesi	18,0 (12,0, 22,8)
Tasso di DoR a ≥ 12 mesi (95% IC) ^b	65, 0% (48,2%; 77,6%)
Tasso di DoR a ≥ 24 mesi (95% IC) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Abbreviazioni: RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*;
IC = intervallo di confidenza;

* Almeno una lesione misurabile secondo i criteri di imaging pertinenti al basale in base ai criteri RAPNO-LGG

^a In base all'intervallo esatto di confidenza di Clopper-Pearson.

^b In base alla stima di Kaplan-Meier.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati dello studio FIREFLY-2 fino a luglio 2030 con Ojemda in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del glioma di basso grado pediatrico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione con procedura subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Salvo diversamente indicato, i parametri farmacocinetici di tovorafenib sono presentati come media (CV%). Sulla base di un modello di farmacocinetica di popolazione (pop-PK), la concentrazione massima (C_{max}) di tovorafenib allo stato stazionario è 6,9 µg/ml (23%) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) è 508 µg.h/ml (31%). Il tempo al raggiungimento dello stato stazionario di tovorafenib è 12 giorni (33%). L'esposizione a tovorafenib aumenta in modo proporzionale alla dose. Non si verifica alcun accumulo clinicamente significativo di tovorafenib.

Assorbimento

Sulla base di uno studio clinico su volontari sani, il tempo mediano (minimo, massimo) al raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) di tovorafenib è di 3 ore (1,5, 4 ore), dopo una singola dose somministrata sotto forma di compresse o sospensione orale.

Effetto del cibo

Sulla base di uno studio clinico su volontari sani, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella C_{max} e nell'AUC di tovorafenib dopo la somministrazione delle compresse con un pasto ad alto contenuto di grassi (circa 859 calorie totali, 54% grassi) rispetto a condizioni di digiuno, ma il T_{max} è stato ritardato a 6,5 ore.

Distribuzione

Sulla base di un modello pop-PK, il volume di distribuzione apparente di tovorafenib è 60 L/m² (23%). Tovorafenib si lega per il 97,5% alle proteine plasmatiche umane *in vitro*. Tovorafenib ha un elevato legame proteico con l'albumina ($\approx 95\%$) e si lega moderatamente all'alfa-1 glicoproteina acida (AAG) ($\approx 42\%$).

Biotrasformazione

Tovorafenib è metabolizzato principalmente dall'aldeide ossidasi e dal CYP2C8 *in vitro*. Il CYP3A, il CYP2C9 e il CYP2C19 metabolizzano tovorafenib in misura minore.

Studi di interazione farmacologica

Studi in vitro

Enzimi CYP450: tovorafenib inibisce gli enzimi CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A, ma non gli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP2D6 a concentrazioni potenzialmente e clinicamente rilevanti. Tovorafenib induce gli enzimi CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 a concentrazioni potenzialmente e clinicamente rilevanti.

Sistemi di trasporto: tovorafenib non è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP), della glicoproteina P (P-gp), di OATP1B1 e di OATP1B3. Tovorafenib non è stato valutato come substrato di OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K e OCT2. Tovorafenib inibisce potenzialmente la BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e MATE1 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Sulla base di un modello pop-PK, l'emivita terminale di tovorafenib è di circa 56 ore (33%) e la clearance apparente è di 0,7 L/h/m² (31%). Sulla base di uno studio clinico su volontari sani, dopo una singola dose di tovorafenib radiomarcato per via orale, il 66,1% della dose radiomarcata totale è stato rinvenuto nelle feci (l'8,6% in forma immodificata) e il 28,7% della dose è stato rinvenuto nelle urine (lo 0,2% in forma immodificata).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Sulla base di un modello pop-PK, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tovorafenib in funzione dell'età (intervallo: 1-94 anni). La C_{max} e l'AUC nei pazienti pediatrici di età compresa tra 11 mesi e 17 anni rientravano nell'intervallo di valori osservati negli adulti trattati con la stessa dose in base alla superficie corporea.

Pazienti con compromissione renale

Sulla base di un modello pop-PK, non sono state osservate differenze clinicamente significative di tovorafenib in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ calcolata con l'equazione di Schwartz o l'equazione MDRD).

Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Pazienti con compromissione epatica

Sulla base di un modello pop-PK, dei dati PK derivati da studi clinici, non sono state osservate differenze clinicamente significative di tovorafenib in pazienti con test di funzionalità epatica lievemente alterata (definiti con bilirubina $\leq$ limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN o bilirubina $>$ da 1 volta a 1,5 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST). Tovorafenib non è stato studiato in pazienti con test di funzionalità epatica lievemente alterata (definiti con (bilirubina $>$ da 1,5 volte a 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) o con test di funzionalità epatica gravemente alterata (definiti con bilirubina totale $>$ 3 volte l'ULN e qualsiasi valore di AST) (vedere paragrafo 4.2).

Popolazioni

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tovorafenib in funzione della popolazione (caucasici, neri, asiatici).

Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tovorafenib in funzione del sesso.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'esposizione a tovorafenib è associata a una riduzione degli Zscore dell'altezza per età nei pazienti pediatrici. Il rischio di una bassa altezza rispetto all'età persiste durante il trattamento con tovorafenib. Un'esposizione a tovorafenib più elevata è stata associata a un maggior rischio di reazioni avverse come eruzione cutanea ed enzimi epatici (AST e ALT) elevati (vedere paragrafo 4.8). La relazione esposizione-risposta per il tasso di risposta globale in base ai criteri RAPNOLGG non è risultata clinicamente significativa nell'intervallo di dosi di 290 - 476 mg/m^2 (0,76 -1,25 volte la dose raccomandata).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In vitro, tovorafenib ha aumentato la fosforilazione della chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK) a concentrazioni clinicamente rilevanti in cellule con perdita di funzione della neurofibromina di tipo 1 (NF1-LOF), suggerendo un'attivazione, piuttosto che un'inibizione, della via MAPK. In un modello murino geneticamente modificato di neurofibroma plessiforme con NF1, senza alterazioni di BRAF, tovorafenib non ha mostrato attività antitumorale (vedere paragrafo 4.4) e, sebbene non statisticamente significativo, è stato osservato un aumento del volume tumorale in 2/12 topi (circa 17%).

Nelle cellule HEK293 transfettate con hERG, il canale hERG è risultato inibito, indicando un potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT. La concentrazione inibitoria al 50% (IC_{50}) era a 8,9 μM , pari a 32 volte superiore alla concentrazione plasmatica libera clinica negli adulti.

Di seguito si riportano le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate negli animali a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico:

Tovorafenib non è risultato cancerogeno in uno studio di 26 settimane (o 6 mesi) su topi transgenici a esposizioni pari a circa 0,6 volte l'esposizione nell'uomo (AUC) alla dose raccomandata nell'uomo. Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, tovorafenib non è considerato genotossico a esposizioni clinicamente rilevanti.

In uno studio preliminare sullo sviluppo embrionofetale nei ratti, è stata osservata perdita totale della prole a causa di riassorbimenti precoci in tutte le femmine a livelli di esposizione inferiore alla dose raccomandata nell'uomo. Questo ha determinato la mancanza di feti da sottoporre a ulteriori esami e spiega l'assenza di altri studi sullo sviluppo (studi cardine o "pivotal" sullo sviluppo embrionofetale e studio sullo sviluppo prenatale e postnatale).

In uno studio sulla fertilità e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale in ratti femmine, tovorafenib ha ridotto il numero di gravidanze, corpi lutei ed embrioni vivi, e ha aumentato le perdite post-impianto, a dosi pari a circa 0,8 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base all'AUC.

In studi tossicologici a dosi ripetute sui ratti, della durata massima di 3 mesi, i risultati correlati a tovorafenib nei ratti femmine includevano aumento reversibile dello spessore della mucosa vaginale, aumento delle dimensioni e/o del numero di corpi emorragici ed emorragie, mentre nelle ovaie sono stati osservati follicoli cistici non reversibili, diminuzione dei corpi lutei e iperplasia cellulare interstiziale, a dosi pari a circa 0,4 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base all'AUC. Nei ratti maschi, tovorafenib ha determinato una riduzione del peso dell'epididimo e dei testicoli, che era correlata a degenerazione tubulare/atrofia dei testicoli reversibile e riduzione dello sperma epididimiale, a dosi pari a circa 0,3 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata in base all'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copovidone
Cellulosa microcristallina
Mannitolo (E421)
Sodio laurilsolfato
Simeticone
Maltodestrina
Silice colloidale anidra
Sucralosio
Aroma artificiale di fragola (contenente maltodestrina, triacetina, aroma artificiale)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere per sospensione orale:
3 anni.

Sospensione orale ricostituita:
15 minuti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro trasparente di tipo III da 30 ml con sigillo a induzione e tappo bianco in polipropilene.

Ogni confezione contiene un flacone, una siringa per somministrazione orale da 20 ml e un adattatore per flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Le istruzioni per l'uso devono essere lette attentamente ogni volta prima di preparare una dose di Ojemda.
- Il medico o il farmacista deve mostrare al paziente o a coloro i quali si prendono cura del paziente come preparare, misurare e somministrare una dose di Ojemda correttamente.
- Il flacone è in vetro. Questo medicinale non deve essere usato se il flacone è rotto o danneggiato, o se il sigillo di sicurezza sotto il tappo è rotto o mancante.
- Per preparare Ojemda si deve usare solo acqua a temperatura ambiente.
- Usare solo fino a 12 ml di Ojemda da ogni flacone preparato. Se la dose prescritta è superiore a 12 ml (300 mg), dividere la dose in due parti il più possibile uguali tra ogni flacone preparato (per es. 6 ml e 7 ml per una dose di 325 mg). Preparare il primo flacone e somministrare la dose prima di preparare il secondo flacone.
- Ogni dose deve essere somministrata entro 15 minuti dopo la preparazione del medicinale.

Istruzioni per la ricostituzione di Ojemda polvere per sospensione orale

N.B.: se per la dose prescritta è necessario più di un flacone, i flaconi devono essere preparati uno per volta. Suddividere la dose il più equamente possibile tra ciascuna bottiglia preparata.

Questa procedura deve essere effettuata con le mani pulite su una superficie di lavoro piana e pulita.

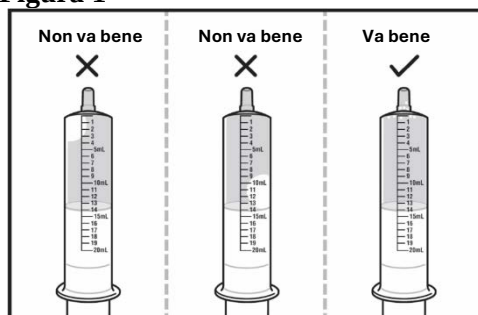
Passaggio 1: riempire a metà un bicchiere con acqua a temperatura ambiente. **Non usare acqua fredda.**

Passaggio 2: tirare lo stantuffo della siringa per somministrazione orale per aspirare l'acqua esattamente fino alla tacca corrispondente a 14 ml.

Passaggio 3: rivolgere la punta della siringa per somministrazione orale verso l'alto e verificare se sono presenti bolle d'aria. Se compaiono grosse bolle d'aria nella siringa per somministrazione orale, riversare l'acqua nel bicchiere e poi aspirarla nuovamente fino alla tacca corrispondente a **14 ml**.

Ripetere questo passaggio finché si nota che non sono presenti grosse bolle d'aria. La formazione di piccole bolle d'aria non rappresenta un problema (vedere figura 1).

Figura 1



Passaggio 4: aprire il flacone contenente la polvere premendo con forza il tappo e ruotandolo a sinistra (in senso antiorario). Non usare il prodotto se il flacone è rotto o danneggiato o se il sigillo di sicurezza sotto il tappo è rotto o mancante. **Non** gettare il tappo.

Passaggio 5: usando la siringa per somministrazione orale, iniettare esattamente 14 ml di acqua nel flacone (vedere figura 2). Richiudere immediatamente il flacone premendo e ruotando il tappo a destra (in senso orario). Agitare bene il flacone per 60 secondi in tutte le direzioni.

Capovolgere il flacone per verificare se è rimasta della polvere al suo interno (vedere figura 3). Se è ancora presente della polvere nel flacone, continuare ad agitarlo per altri 15 secondi finché non si vede più polvere al suo interno. **Non agitare il flacone per più di 2 minuti in totale.** Se è ancora presente della polvere nel flacone, chiedere un nuovo flacone.

Figura 2

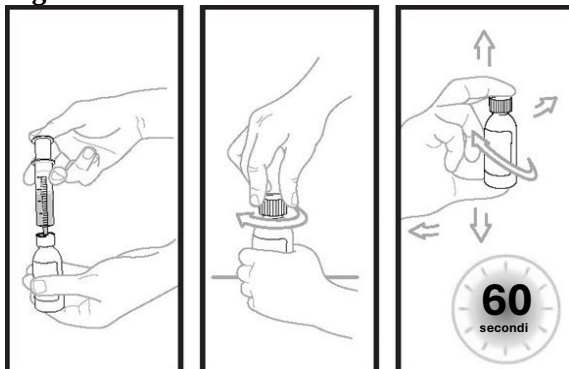
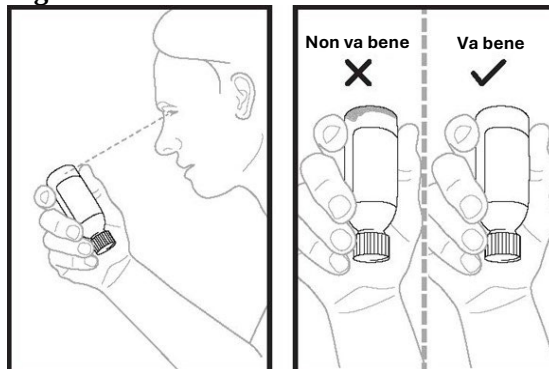


Figura 3



Passaggio 6: capovolgere nuovamente il flacone e farlo ruotare per 30 secondi (vedere figura 4).

Togliere il tappo e verificare che non sia rimasto del materiale solido nel collo del flacone. Se togliendo il tappo si nota del materiale solido nel collo del flacone, richiudere il flacone, capovolgerlo e farlo ruotare per altri 15 secondi.

Lasciare riposare il flacone per 60 secondi per consentire alla maggior parte della schiuma di disperdersi. **N.B.:** la presenza di schiuma nel flacone riduce la quantità di Ojemda per la sospensione orale.

Figura 4



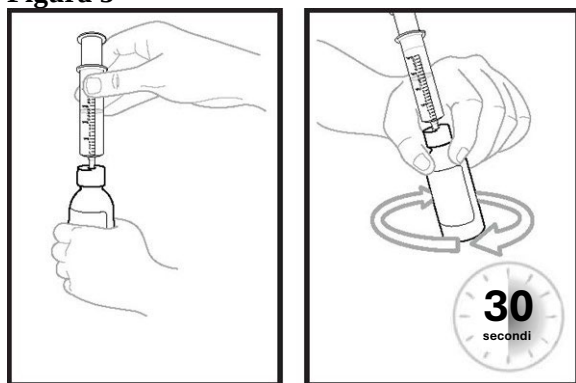
Passaggio 7: inserire saldamente l'adattatore nel flacone spingendolo con forza nella parte superiore di quest'ultimo. Il bordo superiore dell'adattatore per flacone deve essere allineato con la parte superiore del flacone.

Non togliere l'adattatore per flacone dopo averlo inserito nel flacone.

Passaggio 8: verificare la dose prescritta in millilitri (ml). Aspirare aria nella siringa per somministrazione orale tirando lo stantuffo fino a raggiungere la dose prescritta.

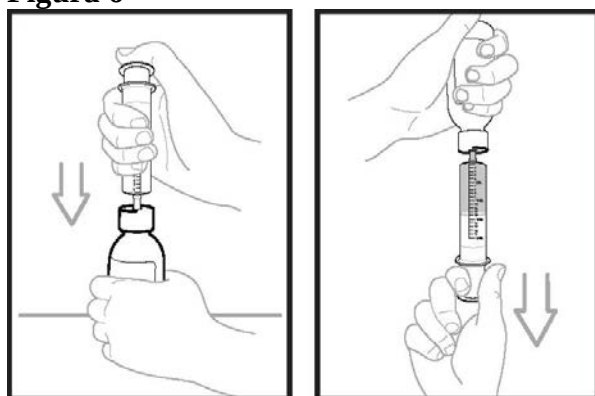
Passaggio 9: inserire la punta della siringa per somministrazione orale nell'adattatore per flacone. La punta della siringa per somministrazione orale deve adattarsi perfettamente al foro dell'adattatore per flacone. Con la siringa per somministrazione orale in posizione e tenendo il flacone nel punto in cui la punta della siringa per somministrazione orale entra nell'adattatore per flacone, far ruotare la sospensione orale per 30 secondi (vedere figura 5).

Figura 5



Passaggio 10: iniettare l'aria dalla siringa per somministrazione orale nel flacone (vedere figura 6). Tenere la siringa per somministrazione orale in posizione e capovolgere il flacone. Per misurare la dose prescritta, tenere la punta della siringa per somministrazione orale rivolta verso l'alto e tirare lo stantuffo finché la sua estremità è allineata alla dose prescritta in millilitri.

Figura 6



Passaggio 11: mentre la siringa è ancora inserita nell'adattatore nel flacone, eliminare eventuali bolle d'aria nella siringa per somministrazione orale riversando delicatamente Ojemda nel flacone e quindi tirando nuovamente lo stantuffo per aspirare la dose prescritta.

Ripetere questo passaggio finché rimangono poche o nessuna bolla d'aria, oppure nel caso in cui si aspiri la dose errata nella siringa per somministrazione orale. Usare solo fino a 12 ml di Ojemda da ogni flacone preparato.

Passaggio 12: lasciare la punta della siringa per somministrazione orale nell'adattatore per flacone e riportare delicatamente il flacone in posizione verticale. Appoggiare nuovamente il flacone su una superficie di lavoro piana. Togliere lentamente la punta della siringa per somministrazione orale dall'adattatore per flacone tirando delicatamente verso l'alto. **Ojemda è pronto per la somministrazione.**

Somministrazione con siringa orale

Una volta preparata la sospensione, posizionare la punta della siringa per somministrazione orale verso l'interno della bocca, con la punta a contatto con l'interno di una delle guance, quindi spingere lentamente il medicinale nella bocca premendo il pistone.

Non spingere il pistone con forza: ciò potrebbe causare soffocamento. Consentire al bambino di deglutire durante la somministrazione di Ojemda.

Somministrazione tramite sondino

Utilizzare esclusivamente un sondino di alimentazione con dimensione minima di 12 French.

Sciogliere il sondino secondo le istruzioni del produttore prima di somministrare la sospensione.

Utilizzare una siringa ENFit per prelevare la sospensione dal flacone, quindi somministrarla nel sondino tramite un adattatore ENFit.

Infine, sciacquare il sondino dopo la somministrazione, come indicato dal produttore.

Se sono necessari 2 flaconi per preparare la dose richiesta, ripetere i passaggi da 1 a 12 e somministrare immediatamente la parte restante della dose. Assicurarsi di somministrare l'intera dose di Ojemda.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2025/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: GG mese AAAA

Data del rinnovo più recente: GG mese AAAA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes,
Chemin Départemental 402
Signes 83870
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato 1: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi

dell'articolo 14-bis del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di tovorafenib nel trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da glioma di basso grado (LGG) pediatrico con fusione o riarrangiamento di BRAF, o mutazione BRAF V600, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare la relazione finale dello studio di fase III, randomizzato, a gruppi paralleli, a due bracci (FIREFLY-2) volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di tovorafenib in monoterapia rispetto alla chemioterapia standard (SoC) in pazienti affetti da glioma di basso grado pediatrico con un'alterazione attivante del gene fibrosarcoma rapidamente accelerato (RAF) che richiede una terapia sistemica di prima linea.	30 aprile 2032
Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà generare ulteriori dati di farmacocinetica (PK) nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni e presentare un modello PK di popolazione aggiornato che incorpori tali dati, includendo una valutazione dell'esposizione sistemica e, se necessario, raccomandazioni posologiche aggiornate per questo sottogruppo di pazienti.	30 aprile 2032

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ojemda 100 mg compresse rivestite con film
tovorafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tovorafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestite con film

16 compresse rivestite con film

20 compresse rivestite con film

24 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2025/001 16 compresse rivestite con film
EU/1/26/2025/002 20 compresse rivestite con film
EU/1/26/2025/003 24 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ojemda 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ojemda 100 mg compresse
tovorafenib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ojemda 25 mg/ml polvere per sospensione orale
tovorafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, un flacone di sospensione orale fornisce 300 mg in 12 ml di tovorafenib 25 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale.

Contiene 1 flacone, 1 adattatore per flacone, 1 siringa per somministrazione orale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.

Monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Usare entro 15 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2025/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ojemda 25 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ojemda 25 mg/ml polvere per sospensione orale
tovorafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Dopo la ricostituzione, un flacone di sospensione orale fornisce 300 mg in 12 ml di tovorafenib 25 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale.
Monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere le istruzioni per l'uso prima della ricostituzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Usare entro 15 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2025/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ojemda 100 mg compresse rivestite con film tovorafenib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino usi questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Le informazioni contenute in questo foglio sono destinate a lei o al bambino, ma nel foglio si riporterà semplicemente "il bambino".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ojemda e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di somministrare Ojemda
3. Come somministrare Ojemda
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ojemda
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ojemda e a cosa serve

Ojemda contiene il principio attivo tovorafenib e appartiene al gruppo di medicinali conosciuti come inibitori della proteina chinasi.

È usato in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi per trattare il glioma a basso grado pediatrico. Si tratta di un tipo di tumore cerebrale che si forma nelle cellule gliali, le quali supportano e proteggono le cellule nervose nel cervello e nel midollo spinale. Ai gliomi viene assegnato un grado da 1 a 4, che indica quanto siano aggressive le cellule tumorali. I gradi 1 e 2 sono considerati gliomi a basso grado.

Ojemda è usato in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi, il cui tumore al cervello:

- presenta un'alterazione del gene BRAF (fusione o riarrangiamento di BRAF, o mutazione BRAF V600) e che
 - si è ripresentato dopo un trattamento precedente o non ha risposto al trattamento precedente.
- Il medico eseguirà un test per accertarsi che Ojemda sia adatto al bambino prima di iniziare il trattamento.

2. Cosa deve sapere prima di somministrare Ojemda

Non somministri Ojemda

- se il bambino è allergico a tovorafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del bambino prima di somministrare Ojemda. Il medico deve sapere se il bambino:

- ha **problemi di sanguinamento. Ojemda può causare problemi di sanguinamento, compreso sanguinamento all'interno del tumore.** L'utilizzo di medicinali che impediscono la coagulazione del sangue, come gli anticoagulanti o le terapie antiplastriniche, possono aumentare il rischio di questi problemi di sanguinamento durante il trattamento con Ojemda. Se si verificano problemi di sanguinamento, il medico potrebbe sospendere il trattamento, riprenderlo a una dose ridotta o interrompere definitivamente il trattamento con Ojemda in base alla loro gravità. Informi immediatamente il medico se il bambino sviluppa sintomi che includono:
 - sanguinamento dal naso;
 - mal di testa;
 - tosse con sangue o coaguli di sangue;
 - vomitare sangue o vomito che appare come "fondi di caffè";
 - feci rosse o nere che appaiono come catrame;
 - linguaggio confuso;
 - eloquio (parlato) rallentato o poco chiaro;
 - vertigini
 - sensazione di debolezza
- ha **problemi alla pelle.** Ojemda può causare reazioni cutanee già in corso, inclusa fotosensibilità (una condizione in cui la pelle diventa molto sensibile alla luce del sole o altre forme di luce ultravioletta e può bruciarsi facilmente). Cerchi di evitare di esporre il bambino alla luce diretta del sole, in quanto questa può indurre a reazioni cutanee. Adotti precauzioni come creme solari (con fattore di protezione solare $SPF \geq 50$), occhiali da sole e/o indumenti protettivi durante il trattamento con Ojemda. Il medico potrebbe sospendere il trattamento, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento in base alla gravità della reazione. Informi immediatamente il medico se il bambino sviluppa sintomi che includono:
 - pomfi in rilievo su chiazze di pelle di colore alterato;
 - desquamazione, arrossamento o irritazione della pelle;
 - vescicole
 - eruzione cutanea.

Cosa controllerà il medico del bambino prima e durante il trattamento

- Il bambino sarà sottoposto a esami del sangue per verificare la funzionalità del fegato prima di iniziare il trattamento, un mese dopo l'inizio e regolarmente durante il trattamento con Ojemda. Questo perché Ojemda può causare problemi al fegato. Se questo dovesse verificarsi il medico potrebbe sospendere o interrompere definitivamente il trattamento o ridurre la dose.
- Il medico monitorerà la crescita del suo bambino prima di iniziare il trattamento, regolarmente durante il trattamento e una volta che il trattamento si è concluso. Questo perché Ojemda può rallentare la velocità di crescita del suo bambino.

Bambini di età inferiore a 6 mesi

L'utilizzo di Ojemda non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 mesi. Non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Ojemda

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione, prima di iniziare il trattamento con Ojemda.

Questo aspetto è molto importante, in quanto alcuni medicinali possono influire sull'azione di Ojemda o aumentare le probabilità che il bambino manifesti effetti indesiderati. Ojemda può anche influire sull'azione di alcuni altri medicinali.

- gemfibrozil, un medicinale usato per trattare i livelli elevati di colesterolo e di grassi nel sangue;
- carbamazepina, un medicinale usato per prevenire le crisi epilettiche;
- tacrolimus: un medicinale usato per sopprimere il sistema immunitario o per impedire al corpo di rigettare un trapianto d'organo;
- contraccezione: se utilizza contraccettivi orali ormonali, deve anche usare un affidabile metodo contraccettivo di barriera (vedere Gravidanza, allattamento e fertilità).

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se il bambino sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali (o se non ne è sicuro). Il medico potrebbe decidere di aggiustare la dose.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Sebbene questo medicinale sarà utilizzato principalmente nei bambini piccoli, può essere usato anche in pazienti più grandi in grado di concepire. Questa sezione è rivolta a questi pazienti.

- Se è in gravidanza o se sospetta di esserlo, chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di assumere questo medicinale. Ojemda può potenzialmente nuocere al feto.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico. Dati da studi su animali hanno dimostrato che Ojemda può nuocere al feto.

Se la paziente rimane incinta il medico eseguirà un test prima che venga iniziato il trattamento con Ojemda.

Contraccezione

Se la paziente potrebbe rimanere incinta, dovrà usare un metodo di controllo delle nascite (contraccezione) affidabile durante il trattamento con Ojemda e per almeno 28 giorni dopo l'ultima dose di Ojemda.

I metodi contraccettivi contenenti ormoni (quali pillole anticoncezionali, iniezioni o cerotti) possono non essere efficaci durante il trattamento con Ojemda. Per evitare il rischio di una gravidanza durante il trattamento con Ojemda, si deve usare un metodo contraccettivo non ormonale efficace alternativo (e.g. preservativo). Chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Se il paziente di sesso maschile è in grado di concepire, deve utilizzare un metodo di controllo delle nascite non ormonale efficace (contraccettivo) durante il trattamento con Ojemda e per 2 settimane dopo l'ultima dose di Ojemda.

Allattamento

Non è noto se Ojemda possa passare nel latte materno. La paziente non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per 2 settimane dopo la sua interruzione. Si rivolga al medico per conoscere il modo migliore per alimentare il neonato durante questo periodo.

Fertilità

Gli effetti di Ojemda sulla fertilità non sono noti. Questo medicinale può potenzialmente influire sulla fertilità di uomini e donne e gli effetti potrebbero non essere reversibili. È necessario discutere con il medico del bambino le opzioni disponibili per migliorare le possibilità del bambino di avere figli in futuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ojemda può avere effetti indesiderati che possono influire sulla capacità del suo bambino di guidare veicoli, andare in bicicletta/scooter, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che necessitano di attenzione. Se il bambino ha problemi alla vista, avverte stanchezza o debolezza, o ha bassi livelli di energia, deve evitare queste attività.

Le descrizioni di questi effetti sono riportate nel paragrafo 4.

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere se ha dubbi. La malattia, i sintomi e le condizioni di trattamento del bambino possono a loro volta influire sulla sua capacità di svolgere tali attività.

Ojemda contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa da 100 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come somministrare Ojemda

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto somministrarne

Il medico deciderà la dose corretta di Ojemda in base alla superficie corporea del bambino, incluso il suo peso e altezza.

Se il bambino manifesta effetti indesiderati, il medico può stabilire che debba essergli somministrata una dose inferiore.

Il trattamento proseguirà finché il bambino ne trarrà beneficio e non si verificheranno effetti indesiderati inaccettabili.

Come somministrarlo

Il bambino deve deglutire le compresse intere con acqua. Le compresse non devono essere masticate, tagliate o frantumate. Se il bambino non è in grado di deglutire le compresse, Ojemda è disponibile anche in polvere per sospensione orale.

Somministri Ojemda una volta a settimana con o senza cibo.

Se somministra più Ojemda di quanto deve

Se ha somministrato una quantità eccessiva di Ojemda, **chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere**. Se possibile, gli mostri la confezione di Ojemda e questo foglio.

Se dimentica di somministrare Ojemda

- Se la dose settimanale di Ojemda viene ritardata di 3 giorni o meno dal giorno previsto per la somministrazione, la somministri il prima possibile. La dose successiva deve essere assunta nel giorno regolarmente programmato.
- Se la dose di Ojemda viene ritardata per più di 3 giorni dal giorno previsto per la somministrazione, ignori la dose saltata e somministri quella seguente al bambino il giorno regolarmente programmato.

Se il bambino vomita dopo aver assunto Ojemda

Se il bambino vomita immediatamente dopo aver assunto Ojemda, gli somministri nuovamente la dose. Se non è sicuro di dover somministrare un'altra dose, contatti il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con Ojemda

Somministri Ojemda per tutto il tempo raccomandato dal medico. Non interrompa il trattamento a meno che il medico non le dica di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'utilizzo di questo medicinale e contatti urgentemente un medico se il bambino manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sanguinamento intenso, ad esempio un sanguinamento dal naso che non si arresta.
- segni di sanguinamento del tumore, come formicolio improvviso, debolezza, intorpidimento o mal di testa intenso e improvviso, nausea o vomito, confusione o difficoltà nell'articolare le parole;
- eruzione cutanea, eruzione cutanea simile all'acne, esfoliazione, arrossamento della pelle o irritazione, pomfi o piccole papule, vesciche. Potrebbero essere segni di gravi eruzioni cutanee.
- scottatura solare dopo l'esposizione al sole (si raccomanda di adottare precauzioni contro l'esposizione alla luce, come l'utilizzo di creme solari (con fattore di protezione solare SPF $\geq$ 50), occhiali da sole e/o indumenti protettivi).

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Cambiamenti del colore dei capelli
- Stanchezza (fatica)
- Bassi livelli di globuli rossi, che possono causare stanchezza e pelle pallida (anemia);
- Aumento del livello di enzimi (creatinfosfochinasi ematica aumentata), un enzima rilasciato nel sangue quando il muscolo è danneggiato.
- Malessere (vomito)
- Bassi livello di fosfato nel sangue (ipofosfemia)
- Mal di testa
- Secchezza della pelle
- Febbre (piressia)
- Crescita rallentata (ritardo della crescita)
- Acne
- Aumento dei livelli di enzimi presenti nel fegato del bambino (aspartato aminotransferasi aumentata);
- Aumento dei livelli di enzimi (lattato deidrogenasi ematica aumentata), che può indicare che il bambino presenta un certo tipo di danno tissutale.
- Sensazione di malessere (nausea)
- Costipazione
- Infezione del naso e della gola (infezione del tratto respiratorio superiore)
- Gonfiore (edema)
- Infezione del letto ungueale (paronichia)
- Diminuzione dell'appetito
- Mal di stomaco (dolore addominale)
- Bassi livello di potassio nel sangue (ipokalaemia)
- Infiammazione del rivestimento interno della bocca (stomatite)
- Prurito alla pelle (prurito)
- Diarrea
- Perdita di peso
- Aumento dei livelli di enzimi presenti nel fegato del bambino (alanina aminotransferasi aumentata)
- Dolore alle gambe e alle braccia (dolore agli arti)
- Alterazioni del colore della pelle
- Perdita dei capelli (Alopecia)

- Dolore muscolare (mialgia)
- Conta linfocitaria diminuita, un tipo di cellule bianche ematiche
- Aumento dei livelli dei prodotti di degradazione dei globuli rossi (bilirubina ematica aumentata)
- Bassi livelli di albumina nel sangue (ipoalbuminemia)
- Bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia)
- Dolore articolare (artralgia)
- Infezione virale
- Diminuzione della conta dei globuli bianchi
- Arrossamento della pelle

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Aumento della conta degli eosinofili, un tipo di globuli bianchi
- Infiammazione dei margini delle palpebre (blefarite)
- Occhio secco

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ojemda

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata su blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ojemda

- Il principio attivo è tovorafenib. Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tovorafenib.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: silice colloidale anidra, copovidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, cellulosa microcristallina.
Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol, biossido di titanio, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Descrizione dell'aspetto di Ojemda e contenuto della confezione

Ojemda 100 mg compresse si presenta sotto forma di compresse rivestite con film ovali, di colore arancione, con il numero "100" impresso su un lato e la dicitura "D101" impressa sul lato opposto. Vengono fornite in blister da 4, 5 o 6 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene 16, 20 o 24 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

Produttore

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes,
Chemin Départemental 402
Signes 83870
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato
MM/AAAA.**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ojemda 25 mg/ml polvere per sospensione orale tovorafenib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato dal bambino durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino usi questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Le informazioni contenute in questo foglio sono destinate a lei o al bambino, ma nel foglio si riporterà semplicemente "il bambino".

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ojemda e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di somministrare Ojemda
3. Come somministrare Ojemda
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ojemda
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ojemda e a cosa serve

Ojemda che contiene il principio attivo tovorafenib e appartiene al gruppo di medicinali conosciuti come inibitori della proteina chinasi.

È usato in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi per trattare glioma a basso grado pediatrico. Si tratta di un tipo di tumore cerebrale che si forma nelle cellule gliali, le quali supportano e proteggono le cellule nervose nel cervello e nel midollo spinale. Ai gliomi viene assegnato un grado da 1 a 4, che indica quanto siano aggressive le cellule tumorali. I gradi 1 e 2 sono considerati gliomi a basso grado.

Ojemda è usato in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi il cui tumore al cervello:

- presenta un'alterazione del gene BRAF (fusione o riarrangiamento di BRAF, o mutazione BRAF V600) e che
- si è ripresentato dopo un trattamento precedente o non ha risposto al trattamento precedente.

Il medico eseguirà un test per accertarsi che Ojemda sia adatto al bambino prima di iniziare il trattamento.

2. Cosa deve sapere prima di somministrare Ojemda

Non somministri Ojemda

- se il bambino è allergico a tovorafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del bambino prima di somministrare Ojemda. Il medico deve sapere se il bambino:

- ha **problemi di sanguinamento, Ojemda può causare problemi di sanguinamento, compreso sanguinamento all'interno del tumore**. L'utilizzo di medicinali che impediscono la coagulazione del sangue, come gli anticoagulanti o le terapie antiplastriniche, possono aumentare il rischio di questi problemi di sanguinamento durante il trattamento con Ojemda. Se si verificano problemi di sanguinamento, il medico del bambino potrebbe sospendere il trattamento, riprenderlo a una dose ridotta o interrompere definitivamente il trattamento con Ojemda in base alla loro gravità. Informi immediatamente il medico se il bambino sviluppa sintomi che includono:
 - sanguinamento dal naso;
 - mal di testa;
 - tosse con sangue o coaguli di sangue;
 - vomitare sangue o vomito che appare come "fondi di caffè";
 - feci rosse o nere che appaiono come catrame;
 - linguaggio confuso;
 - eloquio (parlato) rallentato o poco chiaro;
 - vertigini
 - sensazione di debolezza.
- ha **problemi alla pelle**. Ojemda può causare reazioni cutanee già in corso, inclusa fotosensibilità (una condizione in cui la pelle diventa molto sensibile alla luce del sole o altre forme di luce ultravioletta e può bruciarsi facilmente). Cerchi di evitare di esporre il bambino alla luce diretta del sole, in quanto questa può indurre a reazioni cutanee. Adotti precauzioni come creme solari (con fattore di protezione solare SPF ≥ 50), occhiali da sole e/o indumenti protettivi durante il trattamento con Ojemda. Il medico potrebbe sospendere il trattamento, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento in base alla gravità della reazione. Informi immediatamente il medico se il bambino sviluppa sintomi che includono:
 - nota pomfi in rilievo su chiazze di pelle di colore alterato
 - desquamazione, arrossamento o irritazione della pelle;
 - vescicole
 - eruzione cutanea.

Cosa controllerà il medico del bambino prima e durante il trattamento

- Il bambino sarà sottoposto a esami del sangue per verificare la funzionalità del fegato prima di iniziare il trattamento, un mese dopo l'inizio e regolarmente durante il trattamento con Ojemda. Questo perché Ojemda può causare problemi al fegato. Se questo dovesse verificarsi il medico potrebbe sospendere o interrompere definitivamente il trattamento o ridurre la dose.
- Il medico monitorerà la crescita del suo bambino prima di iniziare il trattamento, regolarmente durante il trattamento e una volta che il trattamento si è concluso. Questo perché Ojemda può rallentare la velocità di crescita del suo bambino.

Bambini di età inferiore a 6 mesi

L'utilizzo di Ojemda non è raccomandato in bambini di età inferiore a 6 mesi. Non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Ojemda

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione, prima di iniziare il trattamento con Ojemda.

Questo aspetto è molto importante, in quanto alcuni medicinali possono influire sull'azione di Ojemda o aumentare le probabilità che il bambino manifesti effetti indesiderati. Ojemda può anche influire sull'azione di alcuni altri medicinali.

- gemfibrozil, un medicinale usato per trattare i livelli elevati di colesterolo e di grassi nel sangue;

- carbamazepina, un medicinale usato per prevenire le crisi epilettiche;
- tacrolimus: un medicinale usato per sopprimere il sistema immunitario o per impedire al corpo di rigettare un trapianto d'organo;
- contraccezione: se utilizza contraccettivi orali ormonali, deve anche usare un affidabile metodo contraccettivo di barriera (vedere Gravidanza, allattamento e fertilità).

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se il bambino sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali (o se non ne è sicuro). Il medico potrebbe decidere di aggiustare la dose.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Sebbene questo medicinale sarà utilizzato principalmente nei bambini piccoli, può essere usato anche in pazienti più grandi in grado di concepire. Questa sezione è rivolta a questi pazienti.

- Se è in gravidanza o se sospetta di esserlo, chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di assumere questo medicinale. Ojemda può potenzialmente nuocere al feto.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico. Dati da studi su animali hanno dimostrato che Ojemda può nuocere al feto.

Se la paziente rimane incinta il medico eseguirà un test prima che verrà iniziato il trattamento con Ojemda.

Contraccezione

Se la paziente potrebbe rimanere incinta, dovrà usare un metodo di controllo delle nascite (contraccettivo) affidabile durante il trattamento con Ojemda e per almeno 28 giorni dopo l'ultima dose di Ojemda.

I metodi contraccettivi contenenti ormoni (quali pillole anticoncezionali, iniezioni o cerotti) possono non essere efficaci durante il trattamento con Ojemda. Per evitare il rischio di una gravidanza durante il trattamento con Ojemda, si deve usare un metodo contraccettivo non ormonale efficace alternativo (e.g. preservativo). Chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Se il paziente di sesso maschile è in grado di concepire, deve utilizzare un metodo di controllo delle nascite non ormonale efficace (contraccettivo) durante il trattamento con Ojemda e per 2 settimane dopo l'ultima dose di Ojemda.

Allattamento

Non è noto se Ojemda possa passare nel latte materno. La paziente non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per 2 settimane dopo la sua interruzione. Si rivolga al medico per conoscere il modo migliore per alimentare il neonato durante questo periodo.

Fertilità

Gli effetti di Ojemda sulla fertilità non sono noti. Questo medicinale può potenzialmente influire sulla fertilità di uomini e donne e gli effetti potrebbero non essere reversibili. È necessario discutere con il medico del bambino le opzioni disponibili per migliorare le possibilità del bambino di avere figli in futuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ojemda può avere effetti indesiderati che possono influire sulla capacità del suo bambino di guidare veicoli, andare in bicicletta/scooter, utilizzare macchinari o svolgere altre attività che necessitano di attenzione. Se il bambino ha problemi alla vista, avverte stanchezza o debolezza, o ha bassi livelli di energia, deve evitare queste attività.

Le descrizioni di questi effetti sono riportate nel paragrafo 4.

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere se ha dubbi. La malattia, i sintomi e le condizioni di trattamento del bambino possono a loro volta influire sulla sua capacità di svolgere tali attività.

Ojemda contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flacone di polvere per sospensione orale, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come somministrare Ojemda

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quanto somministrarne

Il medico deciderà la dose corretta di Ojemda in base alla superficie corporea del bambino, incluso il suo peso e altezza.

Se il bambino manifesta effetti indesiderati, il medico può stabilire che debba essergli somministrata una dose inferiore.

Il trattamento proseguirà finché il bambino ne trarrà beneficio e non si verificheranno effetti indesiderati inaccettabili.

Come somministrarlo

Legga le istruzioni per l'uso alla fine di questo foglio per maggiori dettagli su come preparare e somministrare la polvere per sospensione orale.

Somministri Ojemda una volta a settimana con o senza cibo.

Se somministra più Ojemda di quanto deve

Se ha somministrato una quantità eccessiva di Ojemda, **chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere**. Se possibile, gli mostri la confezione di Ojemda e questo foglio.

Se dimentica di somministrare Ojemda

- Se la dose settimanale di Ojemda viene ritardata di 3 giorni o meno dal giorno previsto per la somministrazione, la somministri il prima possibile. La dose successiva deve essere assunta nel giorno regolarmente programmato.
- Se la dose di Ojemda viene ritardata per più di 3 giorni dal giorno previsto per la somministrazione, ignori la dose saltata e somministri quella seguente al bambino il giorno regolarmente programmato.

Se il bambino vomita dopo aver assunto Ojemda

Se il bambino vomita immediatamente dopo aver assunto Ojemda, gli somministri nuovamente la dose. Se non è sicuro di dover somministrare un'altra dose, contatti il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con Ojemda

Somministri Ojemda per tutto il tempo raccomandato dal medico. Non interrompa il trattamento a meno che il medico non le dica di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'utilizzo di questo medicinale e contatti urgentemente un medico se il bambino manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sanguinamento intenso, ad esempio un sanguinamento dal naso che non si arresta
- segni come formicolio improvviso, debolezza, intorpidimento o mal di testa intenso e improvviso, nausea o vomito, confusione o difficoltà nell'articolare le parole;
- eruzione cutanea, eruzione cutanea simile all'acne, esfoliazione, arrossamento della pelle o irritazione, pomfi o piccole papule, vesciche. Potrebbero essere segni di gravi eruzioni cutanee;
- scottatura solare dopo l'esposizione al sole (si raccomanda di adottare precauzioni contro l'esposizione alla luce, come l'utilizzo di creme solari (con fattore di protezione solare SPF $\geq$ 50), occhiali da sole e/o indumenti protettivi).

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Cambiamenti del colore dei capelli
- Stanchezza (fatica)
- Bassi livelli di globuli rossi, che possono causare stanchezza e pelle pallida (anemia);
- Aumento del livello di enzimi (creatinfosfochinasi ematica aumentata), un enzima rilasciato nel sangue quando il muscolo è danneggiato.
- Malessere (vomito)
- Bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia)
- Mal di testa
- Secchezza della pelle
- Febbre (piressia)
- Crescita rallentata (ritardo della crescita)
- Acne
- Aumento dei livelli di enzimi presenti nel fegato del bambino (aspartato aminotransferasi aumentata);
- Aumento dei livelli di enzimi (lattato deidrogenasi ematica aumentata), che può indicare che il bambino presenta un certo tipo di danno tissutale.
- Sensazione di malessere (nausea)
- Costipazione
- Infezione del naso e della gola (infezione del tratto respiratorio superiore)
- Gonfiore (edema)
- Infezione del letto ungueale (paronichia)
- Diminuzione dell'appetito
- Mal di stomaco (dolore addominale)
- Bassi livelli di potassio nel sangue (ipokalaemia)
- Infiammazione del rivestimento interno della bocca (stomatite)
- Prurito alla pelle (prurito)
- Diarrea
- Perdita di peso
- Aumento dei livelli di enzimi presenti nel fegato del bambino (alanina aminotransferasi aumentata)
- Dolore alle gambe e alle braccia (dolore agli arti)
- Alterazioni del colore della pelle (scolorimento della pelle)
- Perdita di capelli (alopecia)
- Dolori muscolari (mialgia)
- Riduzione della conta dei linfociti, un tipo di globuli bianchi;
- Aumento dei livelli di un prodotto di degradazione dei globuli rossi (bilirubina ematica aumentata);
- Bassi livelli di albumina nel sangue (ipoalbuminemia);
- Bassi livelli di sodio nel sangue (iponatriemia).
- Dolore alle articolazioni (artralgia)

- Infezione virale
- Diminuzione della conta dei globuli bianchi nel sangue
- Arrossamento della pelle

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Aumento della conta degli eosinofili, un tipo di globuli bianchi
- Infiammazione dei margini delle palpebre (blefarite)
- Occhio secco

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ojemda

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. La sospensione deve essere usata entro 15 minuti dopo la ricostituzione.

Non usi questo medicinale se il sigillo di sicurezza sotto il tappo del flacone è rotto o mancante.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ojemda

- Il principio attivo è tovorafenib. Un flacone contiene 300 mg di tovorafenib. Dopo la ricostituzione, un flacone di sospensione orale fornisce 12 ml di tovorafenib alla concentrazione di 25 mg/ml.
- Gli altri componenti sono: copovidone, cellulosa microcristallina, mannitolo (E421), sodio laurilsolfato, simeticone, maltodestrina, silice colloidale anidra, polvere di sucralosio, aroma artificiale di fragola (contenente maltodestrina, triacetina, aroma artificiale).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Descrizione dell'aspetto di Ojemda e contenuto della confezione

Ojemda 25 mg/ml polvere per sospensione orale si presenta sotto forma di polvere da bianca a biancastra in un flacone di vetro trasparente, confezionato insieme a un adattatore per flacone a pressione e a una siringa per somministrazione orale da 20 ml.

Ogni ml di Ojemda polvere per sospensione orale ricostituita, all'aroma di fragola, contiene 25 mg di tovorafenib. Dopo la ricostituzione, un flacone di sospensione orale fornisce 300 mg in 12 ml di tovorafenib a 25 mg/ml.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parigi
Francia

Produttore

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes,
Chemin Départemental 402
Signes 83870
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

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

España

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

România

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO

Legga il foglio illustrativo prima di leggere queste istruzioni per l'uso.

Le istruzioni per l'uso contengono informazioni importanti su come preparare, misurare e somministrare una dose di Ojemda 25 mg/ml polvere per sospensione orale.

- Legga attentamente le istruzioni per l'uso prima di preparare, misurare e somministrare una dose di Ojemda per la prima volta e ogni volta che ottiene una nuova prescrizione, in quanto potrebbero contenere nuove informazioni. Queste informazioni non sostituiscono il colloquio con il medico in merito alla condizione o al trattamento medico del bambino.
- Il medico o il farmacista deve mostrarle come preparare, misurare e somministrare una dose di Ojemda correttamente. In caso di domande, si rivolga al medico o al farmacista.
- Somministri Ojemda seguendo esattamente le istruzioni del medico.
- Riceverà Ojemda in una scatola contenente un flacone con la polvere, una siringa per somministrazione orale da 20 ml e un adattatore per flacone. Contatti il medico o il farmacista se non ha uno o più di questi articoli.
- Il flacone è in vetro. Non usi il flacone se è rotto o danneggiato. Non usi Ojemda se il sigillo di sicurezza sotto il tappo è rotto o mancante. Contatti il medico o il farmacista per un nuovo flacone.
- Non usi Ojemda dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo Scad. Contatti il farmacista se la data di scadenza è stata superata.
- Usi solo acqua a temperatura ambiente per preparare Ojemda.
- Ogni dose **deve essere somministrata entro 15 minuti** dopo la preparazione del medicinale.
- Ogni flacone, adattatore per flacone e siringa di Ojemda è **esclusivamente monouso**.
- Conservi il flacone, l'adattatore per flacone e la siringa fuori dalla portata dei bambini.

Prepari i seguenti materiali:

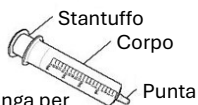
In dotazione nella scatola:



flacone con tappo



adattatore per flacone



siringa per somministrazione orale da 20 ml

Non in dotazione nella scatola:

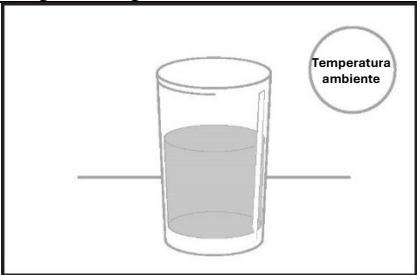
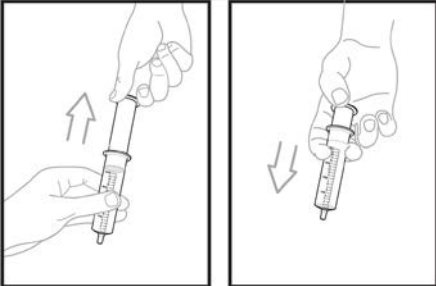
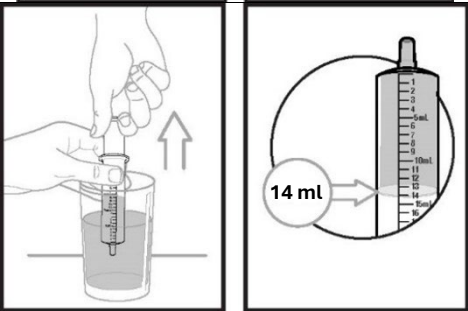
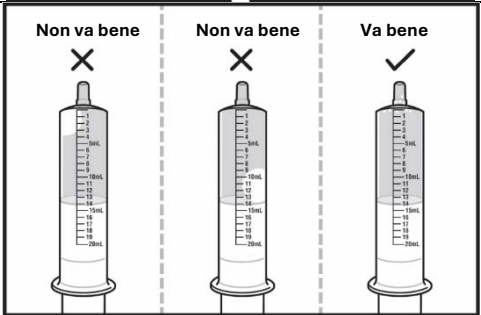
- 1 bicchiere pulito vuoto
- acqua a temperatura ambiente (dai 15° ai 30°)
- siringa ENFit e adattatore ENFit (se Ojemda polvere per sospensione orale viene assunta o somministrata mediante sondino per nutrizione)

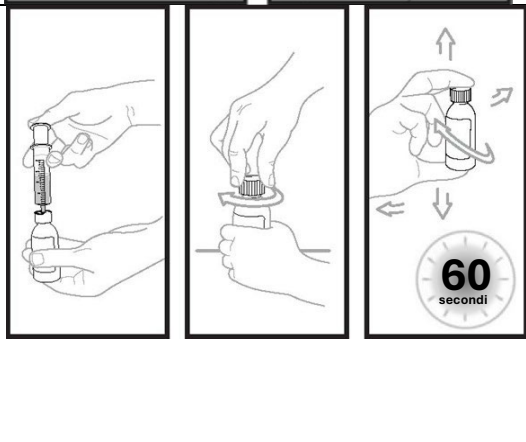
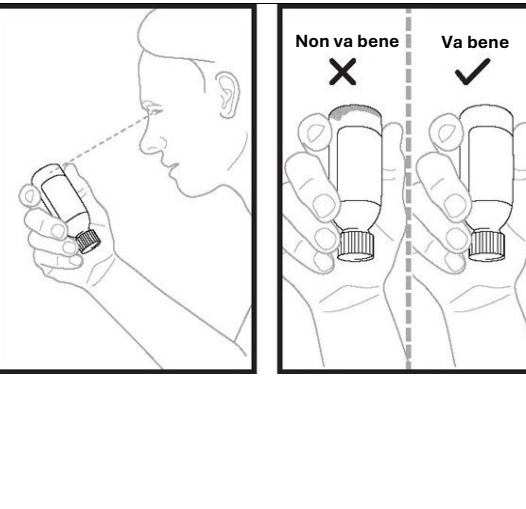
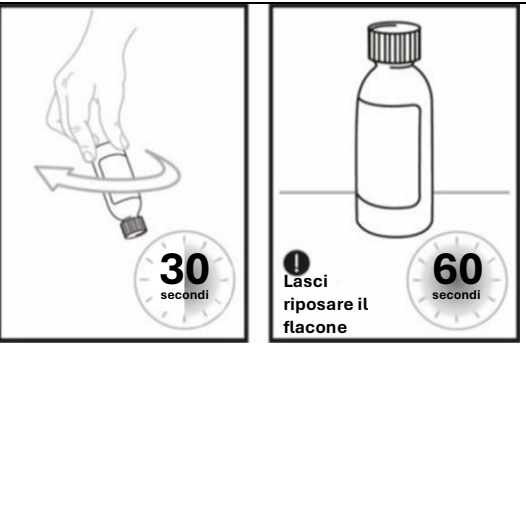
Usi sempre la siringa per somministrazione orale fornita per essere certo di misurare correttamente la dose prescritta. La siringa per somministrazione orale da 20 ml è graduata in modo da aiutarla a misurare correttamente la dose prescritta di Ojemda. Il corpo della siringa per somministrazione orale riporta delle tacche in millilitri (ml).

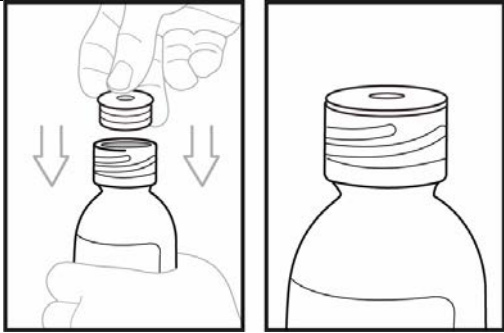
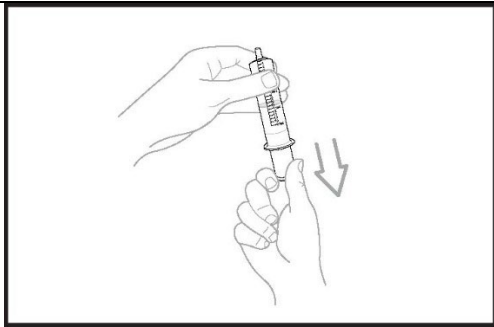
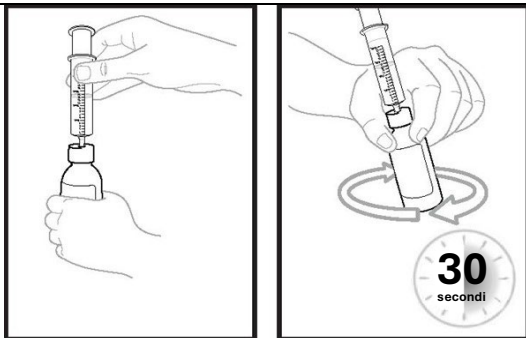
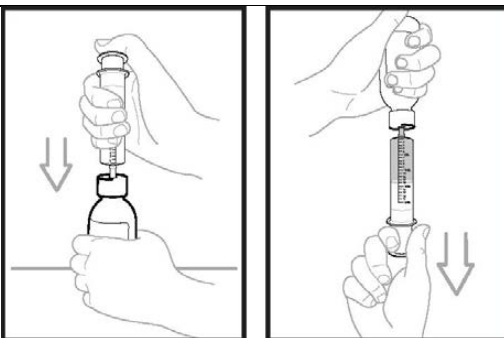
N.B.: la dose prescritta di Ojemda può richiedere la preparazione di 2 flaconi di polvere. Se sono necessari 2 flaconi:

- aggiunga sempre esattamente 14 ml di acqua a temperatura ambiente a ogni flacone, e

- prepari e somministri la dose di Ojemda dal primo flacone, quindi ripeta gli stessi passaggi per preparare e somministrare la dose di Ojemda dal secondo flacone.
- Ojemda può essere somministrato per via orale usando la siringa per somministrazione orale da 20 ml o mediante un sondino per nutrizione con una dimensione **minima** di 12 French usando una siringa ENFIT.
 - Se sta somministrando Ojemda **per via orale**, segua i **passaggi da 1 a 19** nella sezione A.
 - Se sta somministrando Ojemda **mediante sondino per nutrizione**, segua i **passaggi da 20 a 25** nella sezione B.

SEZIONE A: SOMMINISTRAZIONE MEDIANTE SIRINGA ORALE	
Passaggio 1. Si lavi e si asciughi le mani prima di preparare, misurare e somministrare una dose di Ojemda.	
Passaggio 2. Appoggi i materiali su una superficie di lavoro piana e pulita.	
Passaggio 3. Riempia a metà un bicchiere con acqua a temperatura ambiente (circa dai 15° ai 30°). Non usi acqua fredda.	
Passaggio 4. Elimini l'aria dalla siringa per somministrazione orale. Ritragga il più possibile lo stantuffo nella siringa per somministrazione orale e poi lo prema fino in fondo. Questa operazione aiuterà a eliminare tutta l'aria all'interno.	
Passaggio 5. Inserisca la punta della siringa per somministrazione orale nell'acqua. Tiri lo stantuffo per aspirare l'acqua nella siringa per somministrazione orale fino alla tacca corrispondente a 14 ml.	
Passaggio 6. Tolga la siringa per somministrazione orale dal bicchiere. Rivolga la punta della siringa per somministrazione orale verso l'altro e verifichi se sono presenti bolle d'aria. Se compaiono grosse bolle d'aria nella siringa per somministrazione orale, riversi l'acqua nel bicchiere e poi tiri nuovamente lo stantuffo per aspirare l'acqua fino alla tacca corrispondente a 14 ml	
Ripeta il passaggio 6 finché nota che non sono presenti grosse bolle d'aria. La formazione di piccole bolle d'aria non rappresenta un problema.	

Metta la siringa per somministrazione orale da parte.	
Passaggio 7. Apra il flacone contenente la polvere premendo con forza il tappo e ruotandolo a sinistra (in senso antiorario). • Non getti il tappo. • Rimuova il sigillo di sicurezza. Non usi il flacone con la polvere se il sigillo di sicurezza sotto il tappo è rotto o mancante. Chiami il medico o il farmacista se il sigillo di sicurezza è rotto.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a hand holding the vial and turning the cap counter-clockwise, indicated by a curved arrow. The right panel shows the cap being lifted off the vial, with a label 'Sigillo di sicurezza' pointing to the seal on the cap.
Passaggio 8. Inserisca la punta della siringa per somministrazione orale nell'apertura del flacone. Prema lo stantuffo e inietti esattamente 14 ml di acqua nel flacone. • Tolga la punta della siringa per somministrazione orale vuota dal flacone e la metta da parte. • Richiuda immediatamente il flacone premendo e ruotando il tappo a destra (in senso orario). • Agiti bene il flacone per 60 secondi in tutte le direzioni.	 The diagram consists of three panels. The first panel shows a hand inserting the needle of a syringe into the vial. The second panel shows the syringe being pushed into the vial. The third panel shows the vial being shaken in various directions, indicated by curved arrows, with a circular timer icon showing '60 secondi'.
Passaggio 9. Capovolga il flacone per verificare se è rimasta della polvere al suo interno. • Se è ancora presente della polvere nel flacone, continui ad agitarlo per altri 15 secondi finché non vede più polvere al suo interno. • Non agiti il flacone per più di 2 minuti in totale. • Controlli il flacone per accertarsi che non vi sia più polvere visibile. • Se è ancora presente della polvere nel flacone, contatti il medico o il farmacista e chiedi un nuovo flacone.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a hand holding the vial and inverting it, with a dashed line indicating the path of the vial. The right panel shows two hands holding the vial, with a vertical dashed line separating the two. The left side is labeled 'Non va bene' with a red 'X' and the right side is labeled 'Va bene' with a green checkmark. The right side shows the vial being shaken correctly.
Passaggio 10. Capovolga nuovamente il flacone e lo faccia ruotare per 30 secondi. • Appoggi il flacone su una superficie di lavoro piana e pulita. • Tolga il tappo e verifichi che non sia rimasto del materiale solido nel collo del flacone. • Se nota del materiale solido nel collo del flacone, richiuda il flacone, lo capovolga e lo faccia ruotare per altri 15 secondi. • Lasci riposare il flacone per 60 secondi per consentire alla maggior parte della schiuma di disperdersi. N.B.: la presenza di schiuma nel flacone riduce la quantità di Ojemda per la sospensione orale.	 The diagram consists of two panels. The left panel shows a hand holding the vial and rotating it, indicated by a curved arrow, with a circular timer icon showing '30 secondi'. The right panel shows the vial standing upright on a surface, with a circular timer icon showing '60 secondi' and the text 'Lasci riposare il flacone'.

Passaggio 11. Apra il flacone premendo con forza il tappo e ruotandolo a sinistra (in senso antiorario). Non getti il tappo. Inserisca saldamente l'adattatore nel flacone, spingendolo con forza nella parte superiore di quest'ultimo. Il bordo superiore dell'adattatore per flacone deve essere allineato con la parte superiore del flacone. Non tolga l'adattatore per flacone dopo averlo inserito nel flacone.	
Passaggio 12. Controlli la dose in millilitri (ml) in base alla prescrizione del medico. Prenda nuovamente la siringa per somministrazione orale. Ogni tacca sulla siringa per somministrazione orale corrisponde a 1 ml. Aspiri aria nella siringa per somministrazione orale tirando lo stantuffo fino alla dose prescritta. Per esempio, se la dose prescritta è 12 ml, deve aspirare aria nella siringa per somministrazione orale tirando lo stantuffo fino alla tacca corrispondente a 12 ml.	
Passaggio 13. Inserisca la punta della siringa per somministrazione orale nell'adattatore per flacone. • La punta della siringa per somministrazione orale deve adattarsi perfettamente al foro dell'adattatore per flacone. • Tenga la siringa per somministrazione orale inserita nel flacone. Con la siringa per somministrazione orale in posizione e tenendo il flacone nel punto in cui la punta della siringa per somministrazione orale entra nell'adattatore per flacone, faccia ruotare la sospensione orale per 30 secondi.	
Passaggio 14. Inietti l'aria dalla siringa per somministrazione orale nel flacone. Tenga la siringa per somministrazione orale in posizione e capovolga il flacone. Per misurare la dose prescritta, tenga la punta della siringa per somministrazione orale rivolta verso l'altro e tiri lo stantuffo finché la sua estremità è allineata alla dose prescritta in millilitri.	

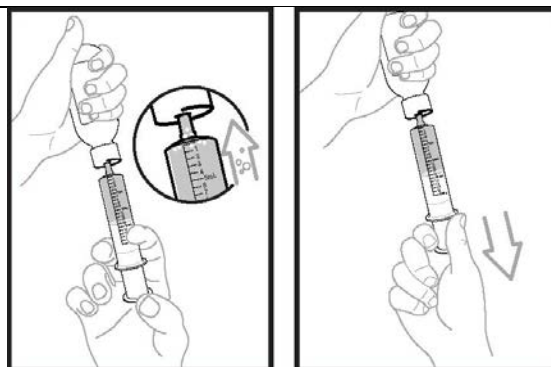
Passaggio 15. Mentre la siringa è ancora nel flacone, elimini eventuali bolle d'aria nella siringa per somministrazione orale riversando delicatamente Ojemda nel flacone e quindi tirando nuovamente lo stantuffo per aspirare la dose prescritta.

Ripeta il **passaggio 15** finché rimangono poche o nessuna bolla d'aria, oppure nel caso in cui aspiri la dose errata nella siringa per somministrazione orale.

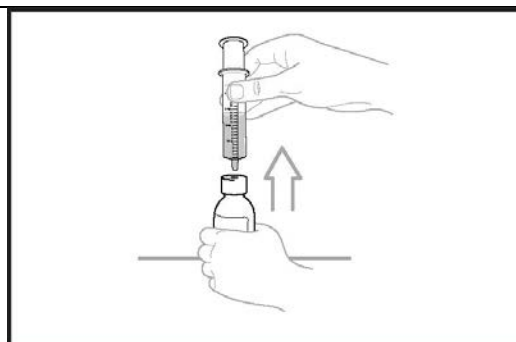
N.B.: usi solo fino a 12 ml di Ojemda da ogni flacone preparato.

- Se la dose prescritta è superiore a 12 ml (300 mg), divida la dose in due parti il più possibile uguali tra ogni flacone preparato.

- Per esempio, se la dose è 13 ml, aspiri 6 ml dal primo flacone preparato e 7 ml dal secondo flacone preparato.



Passaggio 16. Lasci la punta della siringa per somministrazione orale nell'adattatore per flacone e riporti delicatamente il flacone in posizione verticale. Appoggi nuovamente il flacone sulla superficie di lavoro piana. Tolga lentamente la punta della siringa per somministrazione orale dall'adattatore per flacone tirando delicatamente verso l'alto. **Non** tenga la siringa per somministrazione orale dallo stantuffo, in quanto questo potrebbe sfilarsi.



Passaggio 17. Verifichi nuovamente che la parte superiore dello stantuffo della siringa per somministrazione orale sia allineata alla tacca corrispondente alla dose in ml prescritta. Se non ha ottenuto la dose in ml prescritta corretta, ripeta i **passaggi da 15 a 17**.

Se sta somministrando una dose di Ojemda **per via orale, vada al passaggio 18**.

Se sta somministrando una dose di Ojemda mediante sondino per nutrizione, vada alla **sezione B**. Ojemda **deve essere somministrato entro 15 minuti** dopo la preparazione per l'uso.

Passaggio 18. Il bambino deve stare seduto con la schiena dritta per l'assunzione o la somministrazione di una dose di Ojemda. Inserisca la punta della siringa per somministrazione orale in bocca e la rivolga verso l'interno della guancia.

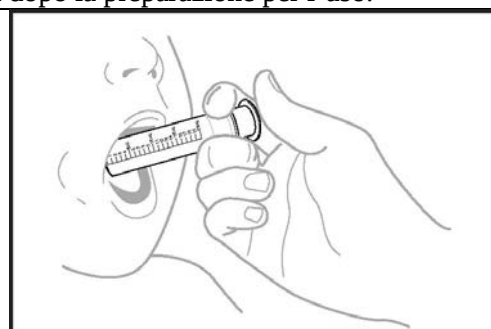
- Somministri lentamente il farmaco in bocca premendo lo stantuffo.

- **Non** prema con forza lo stantuffo. Questo può causare soffocamento.

- Consenta al bambino di deglutire durante la somministrazione di Ojemda. Il bambino può bere liquidi subito dopo aver deglutito Ojemda.

- Si accerti di somministrare l'intera dose di Ojemda.

- Se sono necessari 2 flaconi di Ojemda per preparare la dose prescritta, ripeta i **passaggi da 1 a 18 nella sezione A** per il secondo flacone.



• Getti la sospensione orale di Ojemda preparata se non viene somministrata entro 15 minuti.	
Passaggio 19. Consulti la sezione C per istruzioni su “ Come smaltire i flaconi di Ojemda usati, scaduti o inutilizzati e le siringhe per somministrazione orale ”.	

SEZIONE B: SOMMINISTRAZIONE MEDIANTE SONDINO PER NUTRIZIONE
Prima di somministrare una dose di Ojemda per sospensione orale mediante sondino per nutrizione, legga le seguenti informazioni e parli con il medico del bambino prima di andare al PASSAGGIO 20 :
• Ojemda può essere somministrato mediante sondino per nutrizione, come indicato dal medico. • Usi solo un sondino per nutrizione con una dimensione minima di 12 French. • Usi sempre la siringa per somministrazione orale da 20 ml (in dotazione nella scatola) per preparare ogni dose di Ojemda nel flacone. • Usi sempre una siringa ENFit da 20 ml e un adattatore ENFit (non in dotazione nella scatola) per <u>misurare e somministrare</u> ogni dose di Ojemda mediante il sondino per nutrizione.
Passaggio 20. Lavi il sondino per nutrizione secondo le istruzioni del produttore prima di somministrare una dose di Ojemda.
Passaggio 21. Segua i passaggi da 1 a 11 nella sezione A per preparare Ojemda usando la siringa per somministrazione orale da 20 ml. Segua poi i passaggi da 12 a 17 nella sezione A per aspirare la dose di Ojemda del bambino usando la siringa ENFit e l'adattatore ENFit.
Passaggio 22. Colleghi la siringa ENFit da 20 ml contenente Ojemda al sondino per nutrizione.
Passaggio 23. Eserciti una pressione costante sullo stantuffo per somministrare l'intera dose di Ojemda mediante il sondino per nutrizione.
Passaggio 24. Lavi il sondino per nutrizione dopo aver somministrato ogni dose di Ojemda secondo le istruzioni del produttore. Se sono necessari 2 flaconi, ripeta il passaggio 21 e somministri immediatamente il resto della dose.
Passaggio 25. Vada alla sezione C per istruzioni su “ Come smaltire i flaconi di Ojemda usati, scaduti o inutilizzati e le siringhe per somministrazione orale ”.

SEZIONE C: COME SMALTIRE I FLACONI DI OJEMDA USATI, SCADUTI O INUTILIZZATI E LE SIRINGHE PER SOMMINISTRAZIONE ORALE
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONE

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (European Public Assessment Report, EPAR).