

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ojemda 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tovorafenib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Oranje, ovale filmomhulde tabletten (met een lengte van 16 mm en een breedte van 9 mm), met “100” aan de ene zijde gegraveerd en “D101” aan de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ojemda is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten van 6 maanden en ouder met pediatrisch laaggradig glioom (LGG) met een BRAF-fusie of -herschikking, of een BRAF V600-mutatie, bij wie de ziekte is gevorderd na 1 of meerdere systemische behandelingen (voor op biomarkers gebaseerde patiëntenselectie, zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met tovorafenib moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een bevoegde arts die ervaren is in het gebruik van oncologische geneesmiddelen.

Patiëntenselectie

Voordat tovorafenib wordt genomen, moet de BRAF-fusie of -herschikking, of de BRAF V600-mutatie bij patiënten worden bevestigd met gebruik van een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met dit beoogde doeleinde. Indien het CE-gemarkeerd IVD niet beschikbaar is, moet de BRAF-fusie of -herschikking, of de BRAF V600-mutatie worden bevestigd door middel van een alternatieve gevalideerde test.

Dosering

De aanbevolen dosering tovorafenib op basis van het lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA) is 1 keer per week 380 mg/m².

De maximum aanbevolen dosis is 1 keer per week 600 mg (zie tabel 1).

Ojemda kan toegediend worden als een tablet met onmiddellijke afgifte (zie tabel 1) of als een suspensie voor oraal gebruik (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik).

Een aanbevolen dosis voor patiënten met een lichaamsoppervlak van minder dan 0,3 m² is niet vastgesteld.

Tabel 1: Aanbevolen dosis op basis van lichaamsoppervlak (BSA)

Lichaamsoppervlak (BSA)	Aanbevolen dosis (eenmaal per week)
0,30-0,89 m ²	Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van tovorafenib poeder voor suspensie voor oraal gebruik
0,90-1,12 m ²	400 mg
1,13-1,39 m ²	500 mg
≥ 1,40 m ²	600 mg

Duur van de behandeling

Behandeling met tovorafenib moet 1 keer per week worden voortgezet tot ziekteprogressie, het verlies van klinisch voordeel, of het optreden van onacceptabele toxiciteit.

Gemiste of vertraagde doses

Als een dosis met 3 dagen of minder wordt gemist, moet deze gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen, en moet de volgende dosis op de normaal geplande dag worden ingenomen.

Als een dosis met meer dan 3 dagen wordt gemist, moet de gemiste dosis worden overgeslagen, en moet de volgende dosis op de normaal geplande dag worden ingenomen.

Er moeten minstens 4 dagen tussen de doses zitten.

Braken

Als braken meteen na het innemen van een dosis optreedt, moet de dosis herhaald worden.

Dosisaanpassingen

Het behandelen van bijwerkingen kan dosisverlaging, het onderbreken van de behandeling of het staken van de behandeling vereisen.

De aanbevolen dosisverlagingen voor bijwerkingen van tovorafenib-tabletten worden in tabel 2 weergegeven.

Tabel 2: Aanbevolen dosisverlagingen voor bijwerkingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Eerste dosisverlaging	Tweede dosisverlaging
0,30-1,12 m ²	Dien de suspensie voor oraal gebruik eenmaal per week toe (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib poeder voor suspensie voor oraal gebruik)	Dien de suspensie voor oraal gebruik eenmaal per week toe (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib poeder voor suspensie voor oraal gebruik)
1,13-1,39 m ²	400 mg eenmaal per week	Dien de suspensie voor oraal gebruik eenmaal per week toe (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib poeder voor suspensie voor oraal gebruik)
≥ 1,40 m ²	500 mg eenmaal per week	400 mg eenmaal per week

De aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen van tovorafenib worden in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Ernst van de bijwerking^a	Dosisaanpassing^b
<i>Hemorragie en intratumorale hemorragie</i>	
• Onverdraagbare graad 2 • Graad 3	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
• Eerste voorkomen van eender welke graad 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
• Terugkerende graad 4	Permanente stopzetting.
<i>Huidtoxiciteit, waaronder fotosensitiviteit</i>	
• Onverdraagbare graad 2 • Graad 3 of 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
<i>Levergerelateerde bijwerkingen</i>	
• Graad 3-afwijking in ASAT of ALAT • Graad 3-afwijking in bilirubine	Toediening onderbreken. Indien verbeterd tot graad ≤ 2 of beginwaarde, hervat als volgt: - Indien de laboratoriumafwijking binnen 8 dagen herstelt, hervatten met dezelfde dosis. - Indien de laboratoriumafwijking niet binnen 8 dagen herstelt, hervatten met verlaagde dosis.
• Eerste voorkomen van eender welke graad 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
• Terugkerende graad 4	Permanente stopzetting.

Ernst van de bijwerking ^a	Dosisaanpassing ^b
<i>Andere bijwerkingen</i>	
- Onverdraagbare graad 2 - Graad 3	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
Graad 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.

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

^b Zie tabel 2 voor aanbevolen dosisverminderingen.

Bijzondere populaties

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met licht abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $\leq$ bovengrens van de normaalwaarde [*upper limit of normal*, ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] $>$ ULN, of bilirubine $>$ 1x tot 1,5x ULN en eender welke ASAT) wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met matig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $>$ 1,5x tot 3x ULN en eender welke ASAT) of ernstig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $>$ 3x ULN en eender welke ASAT) (zie rubriek 5.2). Patiënten met matig tot ernstig abnormale leverfunctietesten moeten zorgvuldig gemonitord worden wanneer ze behandeld worden met tovorafenib.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m² berekend volgens de Schwartz-formule of de MDRD-formule) wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met ernstig (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte pediatrische klinische ervaring met tovorafenib, met name in de leeftijdscategorie van 6 maanden tot 2 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van tovorafenib bij kinderen onder de 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ojemda is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel met water doorgeslikt worden en mogen niet gekauwd, doormidden gebroken of geplet worden.

Ojemda kan met of zonder voedsel genomen worden (zie rubriek 5.2) en moet 1 keer per week op een regelmatig gepland tijdstip genomen worden.

Ojemda moet onder toezicht van een volwassene aan pediatrische patiënten toegediend worden.

De filmomhulde tabletten en het poeder voor suspensie voor oraal gebruik zijn onderling uitwisselbaar (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib poeder voor suspensie voor oraal gebruik). Voor patiënten die niet kunnen slikken of met een BSA van minder dan 0,9 m², moet de suspensie voor oraal gebruik toegediend worden (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib poeder voor suspensie voor oraal gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intratumorale hemorragie

Intratumorale hemorragie (inclusief de termen tumorhemorragie en intracraniale tumorhemorragie) zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico op intratumorale hemorragie tijdens de behandeling met tovorafenib. Het risico op tumorhemorragie kan verhoogd zijn door het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Het controleren op tekenen en symptomen van hemorragie en beoordelingen zoals klinisch geïndiceerd, moeten routinematig gebeuren. Het optreden van hemorragie moet met dosisonderbreking of het staken van de behandeling worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Andere hemorragische events

Hemorragische events zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die tovorafenib nemen. Bij het optreden van hemorragie moeten patiënten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8). Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico op hemorragie tijdens de behandeling met tovorafenib. Het risico op hemorragie kan verhoogd zijn door het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Het controleren op tekenen en symptomen van hemorragie en beoordelingen zoals klinisch geïndiceerd, moeten routinematig gebeuren. Het optreden van bloedingen moet met dosisonderbreking, dosisverlaging of het staken van de behandeling worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Invloed op de groei

Verminderde groeisnelheid is zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8). Informeer patiënten en hun verzorgers over het risico van de invloed op de groei tijdens de behandeling met tovorafenib. Het controleren van de groei en de ontwikkeling moet vóór aanvang van en routinematig tijdens en na het staken van de behandeling met tovorafenib gebeuren.

Leverbijwerkingen

Leverbijwerkingen, in het bijzonder een verhoging in alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en bilirubine, zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8).

Leverfunctietesten, waaronder het ASAT-, ALAT- en bilirubinegehalte, moeten vóór aanvang van, 1 maand na aanvang van en routinematig tijdens de behandeling met tovorafenib gebeuren. De behandeling moet onderbroken worden en na verbetering hervat worden met dezelfde of een verlaagde dosis, of permanent gestaakt worden op basis van de ernst (zie rubriek 4.2).

Huidtoxiciteit, waaronder fotosensitiviteit

Huiduitslag, waaronder fotosensitiviteit, is zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op nieuwe of verergerende huidreacties. Consultatie bij een dermatoloog en het starten van een ondersteunende behandeling moeten overwogen worden zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico op huiduitslag en fotosensitiviteit tijdens de behandeling met tovorafenib. Het nemen van voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan uv-straling, zoals het gebruik van zonnebrandcrème (SPF $\geq$ 50), een zonnebril en/of beschermende kleding tijdens de behandeling met tovorafenib, wordt aanbevolen. De behandeling moet onderbroken worden, herstart worden met een verlaagde dosis, of permanent gestaakt worden op basis van de ernst van de bijwerking (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vóór het starten van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet passend advies worden gegeven over effectieve anticonceptiemethoden. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve,

niet-hormonale anticonceptie gebruiken, zoals een barrièremethode, tijdens de behandeling en gedurende 28 dagen na de laatste dosis tovorafenib (zie rubriek 4.5 en 4.6). Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms en effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tovorafenib en gedurende 2 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Aan neurofibromatose type 1 (NF1) gerelateerde tumoren

Op basis van niet-klinische gegevens in NF1-modellen zonder BRAF-alteraties kan tovorafenib tumorgroei bevorderen bij patiënten met NF1-gerelateerde tumoren (zie rubriek 5.3). Bewijs van een BRAF-alteratie vóór aanvang van de behandeling met tovorafenib moet bevestigd worden.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet van 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op tovorafenib

Tovorafenib is een substraat voor het metaboliserende enzym CYP2C8.

Krachtige of matige CYP2C8-remmers

Op basis van een mechanistische interpretatie van de eliminatie wordt verwacht dat krachtige of matige CYP2C8-remmers de blootstelling aan tovorafenib verhogen, wat het risico op bijwerkingen met tovorafenib kan verhogen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van tovorafenib met een krachtige of matige CYP2C8-remmer (bijv. gemfibrozil) moet vermeden worden.

Krachtige of matige CYP2C8-inductoren

Op basis van een mechanistische interpretatie van de eliminatie wordt verwacht dat krachtige of matige CYP2C8-inductoren de blootstelling aan tovorafenib verlagen, wat de werkzaamheid van tovorafenib kan verlagen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van tovorafenib met een krachtige of matige CYP2C8-inductor (bijv. carbamazepine) moet vermeden worden.

Effecten van tovorafenib op andere geneesmiddelen

CYP3A-substraten

Tovorafenib is een CYP3A-inductor. Er wordt verwacht dat de gelijktijdige toediening van tovorafenib de blootstelling aan bepaalde CYP3A-substraten verlaagt, wat de werkzaamheid van deze substraten kan verminderen (zie rubriek 5.2). De gelijktijdige toediening van tovorafenib met bepaalde CYP3A-substraten (bijv. tacrolimus), waarbij minimale concentratieveranderingen tot ernstig therapiefalen kunnen leiden, moet vermeden worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, controleer de patiënten dan op verlies van werkzaamheid, tenzij anders aanbevolen in de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) voor CYP3A-substraten.

De gelijktijdige toediening van tovorafenib met hormonale anticonceptiemiddelen (CYP3A-substraten) kan hormonale anticonceptiemiddelen ineffectief maken (zie rubriek 4.4, 4.6 en 5.2). De gelijktijdige toediening van hormonale anticonceptiemiddelen met tovorafenib moet vermeden worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet een bijkomende effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de gelijktijdige toediening en gedurende 28 dagen na het staken van de behandeling met tovorafenib.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- en CYP2C9-substraten

In-vitrodata duiden erop dat tovorafenib het potentieel kan hebben om CYP1A2 en CYP2B6 te induceren, en om CYP2C8 en CYP2C9 te inhiberen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Wanneer tovorafenib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd, wordt passend toezicht aanbevolen.

Transportersubstraten

In-vitrodata duiden erop dat tovorafenib het potentieel kan hebben om BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en MATE1 te inhiberen; de klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Wanneer tovorafenib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporters, wordt passend toezicht aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling met tovorafenib een zwangerschapstest ondergaan.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 28 dagen na het staken van tovorafenib. Tovorafenib kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiemethoden verminderen, en een effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethode, zoals een barrière methode, moet worden gebruikt (zie rubriek 4.5). Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms en effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met tovorafenib en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tovorafenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tovorafenib mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, behalve wanneer het potentiële voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus. Zwangere vrouwen moeten over het potentiële risico voor de foetus ingelicht worden. Als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van tovorafenib, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tovorafenib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met tovorafenib en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van tovorafenib op de vruchtbaarheid bij mensen. Op basis van bevindingen bij dieren kan tovorafenib een mogelijk onomkeerbare invloed hebben op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tovorafenib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van tovorafenib moeten in gedachten gehouden worden bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelings-, motorische of cognitieve vaardigheden vereisen. Patiënten moeten bewust gemaakt worden van de mogelijkheid dat tovorafenib vermoeidheid kan veroorzaken, wat deze activiteiten kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van tovorafenib is gebaseerd op gepoolde gegevens van 137 patiënten van 6 maanden en ouder met recidief of refractair pediatriesch LGG met een BRAF-alteratie in 1 klinische studie (FIREFLY-1, arm 1 en 2). De mediane duur van de behandeling was 22,5 maanden (bereik: 0,7 tot

32,1 maanden). De veiligheidspopulatie werd gekenmerkt door patiënten met een mediane leeftijd van 9 jaar (bereik: 1 tot 24 jaar); 3 patiënten (2%) waren 6 maanden tot < 2 jaar, 93 patiënten (68%) waren 2 jaar tot < 12 jaar, en 41 patiënten (30%) > 12 jaar.

De meest voorkomende bijwerkingen volgens de individuele MedDRA-voorkeursterm waren haarkleurveranderingen (77,4%), verhoogd creatinefosfokinase in het bloed (62,0%), vermoeidheid (60,6%), anemie (60,6%), braken (56,2%), hypofosfatemie (52,6%), hoofdpijn (52,6%), maculopapulaire huiduitslag (50,4%), pyrexie (46,7%), groeivertraging (43,1%), droge huid (40,9%), aspartaataminotransferase verhoogd (38,0%), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed (38,0%), misselijkheid (37,2%), constipatie (36,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (35,8%), acneïforme dermatitis (34,3%), epistaxis (32,1%), verminderde eetlust (29,9%) en paronychia (29,9%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren groeivertraging (6,6%), braken (6,6%) en tumorhemorragie (5,1%).

De vaakst gemelde bijwerking die tot dosisverlaging leidde van tovorafenib bij > 5% van de patiënten, was maculopapulaire huiduitslag (5,1%). De vaakst gemelde bijwerkingen die tot dosisonderbreking van tovorafenib leidde bij > 5% van de patiënten, waren pyrexie (13,9%), maculopapulaire huiduitslag (10,2%), braken (10,2%), vermoeidheid (5,8%), misselijkheid (5,1%), hoofdpijn (5,1%) en verhoogd alanine-aminotransferase (5,1%).

Bijwerkingen die resulteerden in het permanent staken van de behandeling met tovorafenib bij meer dan 1 patiënt, waren groeivertraging (2,9%) en tumorhemorragie (2,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten die met tovorafenib als monotherapie behandeld werden in FIREFLY-1 (n=137), staan in tabel 4 weergegeven. Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en gerangschikt naar frequentie, gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, < $1/10$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen gemeld bij patiënten met pediatrisch LGG in FIREFLY-1 (n=137)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie, paronychia, virale infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Anemie ^a
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypoalbuminemie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	
Vaak	Blefaritis, droge ogen
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hemorragie ^b , intratumorale hemorragie ^c , overmatig blozen
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid, constipatie, buikpijn ^d , stomatitis ^e , diarree ^f
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag ^g , haarkleurveranderingen, droge huid ^h , acneïforme dermatitis ⁱ , pruritus, huidverkleuring ^j , alopecia, fotosensitiviteitsreactie

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Groeivertraging ^k , pijn in extremiteit, myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie, oedeem ^l
Onderzoeken	
Zeer vaak	Bloedfosfor verlaagd ^m , bloedcreatinefosfokinase verhoogd, bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gewichtsverlies, alanine-aminotransferase verhoogd, lymfocytentelling verlaagd, bloedbilirubine verhoogd, witte bloedceltelling verlaagd
Vaak	Eosinofilie
^a Omvat de term hemoglobine verlaagd ^b Omvat de termen epistaxis, kneuzing, gingivale bloeding, hematoom, petechiën, gastro-intestinale hemorragie, bloedbraken, bloederige feces, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, purpura, subdurale hemorragie, vaginale hemorragie ^c Omvat de termen tumorhemorragie, intracraniale tumorhemorragie ^d Omvat de term bovenbuikpijn ^e Omvat de termen afte, mondulceratie, cheilitis, cheilitis angularis, lipulceratie ^f Omvat de term enterocolitis ^g Omvat de termen maculopapulaire huiduitslag, eczeem, erythemateuze huiduitslag, papulaire huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, dermatitis, geneesmiddelen-eruptie, huidexfoliatie, bulleuze dermatitis, folliculaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, erythema multiforme, vesiculaire huiduitslag ^h Omvat de termen gebarsten lippen, droge lippen, xeroderma ⁱ Omvat de term acne ^j Omvat de termen huidpigmentvermindering, huidhyperpigmentatie, huidhypopigmentatie, melanocytaire naevus ^k Omvat de term groeiachterstand ^l Omvat de termen gezichtsoedeem, gezwollen gezicht, periorbitaal oedeem, oogzwellings, perifeer oedeem, perifere zwelling, lipoeedeem, vulva-oedeem ^m Omvat de term hypofosfatemie	

Omschrijving van specifieke bijwerkingen

Intratumorale hemorragie (ITH)

In FIREFLY-1 werd intratumorale hemorragie (inclusief de termen tumorhemorragie en intracraniale tumorhemorragie) bij 13,9% van de patiënten waargenomen; 3,6% van de patiënten meldde events $\geq$ graad 3; 0,7% van de patiënten rapporteerden een graad 5-event. Tovorafenib werd permanent gestaakt vanwege ITH-events bij 2,9% van de patiënten. De gemiddelde tijd tot het optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 239,2 dagen (mediaan: 206 dagen; bereik: 23-671 dagen) en de gemiddelde duur van het eerste optreden van ITH was 30,8 dagen (mediaan: 19,5 dagen; bereik: 1 dag - 88 dagen).

Andere hemorragische events

In FIREFLY-1 werden andere hemorragische events waargenomen bij 40,1% van de pediatrie patiënten, met events $\geq$ graad 3 die bij 2,2% voorkwamen. Het vaakst voorkomende hemorragisch event (epistaxis) werd gemeld bij 32,1% van de patiënten en de meerderheid was graad 1. Eén patiënt had een graad 3-event van epistaxis. De gemiddelde tijd tot optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 124,5 dagen (mediaan: 77 dagen; bereik: 4-617 dagen) en de gemiddelde duur van het eerste optreden van hemorragie was 78,1 dagen (mediaan: 9 dagen; bereik: 1 dag - 428 dagen).

Groeiachterstand

Patiënten die tot 24 maanden met tovorafenib werden behandeld, vertoonden een afname ten opzichte van baseline in Z-scores voor lengte in vergelijking met leeftijds- en geslachtsgematchte normatieve gegevens, hoewel bij kinderen met pediatrie LGG een afwijkende groeisnelheid kan worden verwacht ten opzichte van kinderen zonder kanker.

In FIREFLY-1 werd groeiachterstand gemeld bij 44,5% van de patiënten van 18 jaar of jonger.

Groeiachterstand resulteerde in dosisonderbreking bij 5,1% van de patiënten en in dosisverlaging bij 2,2%

van de patiënten. Onder deze patiënten die een groeiachterstand ondervonden en die röntgenfoto's van de handen hadden laten nemen om de botleeftijd te evalueren, was er geen bewijs van voortijdige sluiting van de epifysaire groeischijven of progressie van de botleeftijd. Groeiachterstand resulteerde in permanente staking van behandeling bij 2,9% van de patiënten. Patiënten die opgevolgd werden na onderbreking van de behandeling met tovorafenib vertoonden herstel van groeisnelheid en stijging van Z-scores.

Leverbijwerkingen

In FIREFLY-1 werd verhoogd ALAT gemeld bij 24,8% van de patiënten die tovorafenib namen. Verhoogd ASAT kwam voor bij 38% van de patiënten die tovorafenib namen. Verhogingen $\geq$ graad 3 van ALAT en ASAT werden waargenomen bij respectievelijk 5,8% en 2,9% van de patiënten. Verder werd verhoogd bilirubine gemeld bij 14,6% van de patiënten. De gemiddelde tijd tot het optreden van verhoogd ALAT was 215,3 dagen (bereik: 1-672 dagen), van verhoogd ASAT was 123,4 dagen (bereik: 12-813 dagen), en van verhoogd bilirubine was 79,6 dagen (bereik: 13-645 dagen). Verhoogd ALAT dat tot dosisonderbreking leidde, kwam bij 5,1% van de patiënten voor, en dosisverlaging bij 1,5% van de patiënten. Verhoogd ASAT dat tot dosisonderbreking leidde, kwam bij 2,9% van de patiënten voor, en dosisverlaging bij 0,7% van de patiënten. Verhoogd bilirubine dat tot dosisonderbreking leidde, kwam bij 0,7% van de patiënten voor, en dosisverlaging was bij geen van de patiënten vereist.

Bloedcreatinefosfokinase verhoogd

In FIREFLY-1 meldden 62% van de patiënten events van verhoogd creatinefosfokinase (CPK) in het bloed. 12,4% van de patiënten meldden events $\geq$ graad 3. Alle events waren niet ernstig. Van de patiënten die een verhoging van CPK meldden, rapporteerde de meerderheid (61,2%) een verhoging binnen de eerste 4 weken na het begin van de behandeling met tovorafenib. Sommige patiënten hadden meerdere episodes. Verhoogd CPK leidde tot een dosisonderbreking bij 3,6% van de patiënten. De gemiddelde tijd tot optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 98,5 dagen (mediaan: 29 dagen; bereik: 4-701 dagen). De gemiddelde duur van het eerste optreden van het event was 238,4 dagen (mediaan: 122 dagen; bereik: 8-926 dagen).

Anemie

In FIREFLY-1 werd anemie gemeld bij 61,3% van de patiënten. 13,1% van de patiënten meldde events van anemie van graad $\geq$ 3. De meerderheid van deze patiënten (54,8%) meldde een anemie-event binnen 60 dagen na start van de behandeling met tovorafenib. Eén patiënt ondervond een ernstig event. Geen enkele patiënt staakte de behandeling omwille van anemie; 2,2% van de patiënten meldde anemie die dosisonderbreking of dosisaanpassing vereiste. De gemiddelde tijd tot optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 107,4 dagen (mediaan: 57 dagen; bereik: 8-737 dagen). De gemiddelde duur van het eerste optreden van de anemie was 207,1 dagen (mediaan: 89,5 dagen; bereik: 1 dag - 826 dagen).

Huidtoxiciteit, waaronder fotosensitiviteit

In FIREFLY-1 kwam huiduitslag bij 83,2% van de patiënten voor. De meeste events waren licht van aard, met events $\geq$ graad 3 gemeld bij 12,4% van de patiënten. Huiduitslag resulteerde in dosisonderbreking bij 16,1% van de patiënten en dosisverlaging bij 8,8% van de patiënten. 1 patiënt (0,7%) staakte de behandeling omwille van pruritische huiduitslag. De gemiddelde tijd tot aanvang van de huiduitslag na start van de behandeling met tovorafenib was 87,6 dagen (mediaan: 14,5 dagen; bereik: 1 dag - 617 dagen) en de gemiddelde duur van het eerste optreden van huiduitslag was 103 dagen (mediaan: 43 dagen; bereik: 1 dag - 777 dagen). Fotosensitiviteit kwam bij 14,6% van de patiënten voor, waaronder 1 graad 3-event bij 1 patiënt (0,7%), en resulteerde in dosisonderbreking bij 1 patiënt (0,7%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met tovorafenib. Als overdosering voorkomt, moet de behandeling met tovorafenib worden onderbroken en moet de patiënt, indien nodig, ondersteunend worden behandeld met passende monitoring. Aangezien tovorafenib sterk aan plasma-eiwitten gebonden is, is hemodialyse waarschijnlijk niet werkzaam bij de behandeling van overdosering met tovorafenib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, B-Raf-serine-threoninekinase- (RAF-) remmer, ATC-code: L01EC04

Werkingsmechanisme

Tovorafenib is een centraal zenuwstelsel (CZS) penetrerende, selectieve *small molecule* type II-RAF-kinaseremmer van gemuteerde BRAF V600E-, wildtype BRAF- en wildtype CRAF-kinases, inclusief RAF-monomeren en -dimeren en BRAF-fusies, waardoor de activatie van de mitogeen-geactiveerde proteïnekinase- (*mitogen activated protein kinase*, MAPK-) route wordt onderdrukt (zie rubriek 5.3).

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Bij de aanbevolen dosis tovorafenib van 380 mg/m² eenmaal per week (niet meer dan 600 mg), oraal ingenomen, werd geen gemiddelde verhoging van het QT-interval > 20 milliseconden waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tovorafenib werd beoordeeld bij patiënten van 6 maanden en ouder in een multicenter, open-label, klinisch onderzoek met één arm (FIREFLY-1 [Arm 1]). Patiënten die in aanmerking kwamen (n=76), van 6 maanden tot 25 jaar, moesten een recidief of refractair pediatrisch laaggradig glioom (LGG) met een activerende BRAF-alteratie op basis van lokale laboratoriumtesten hebben. Patiënten moesten ook minstens 1 meetbare laesie hebben zoals gedefinieerd door de RANO 2010-criteria. Alle patiënten hadden minstens 1 eerdere lijn van systemische therapie gekregen en hadden gedocumenteerd bewijs van radiologische progressie. Patiënten met tumoren met bijkomende activerende moleculaire alteratie(s) (bijv. IDH1/2-mutaties, FGFR-mutaties) of patiënten met een bekende of vermoedelijke diagnose van neurofibromatose type 1 (NF1) werden uitgesloten.

Patiënten kregen ongeveer 420 mg/m² tovorafenib eenmaal per week oraal toegediend (bereik: 290 tot 476 mg/m², 0,76-1,25 keer de aanbevolen dosis) op basis van het lichaamsoppervlak, met een maximale dosis van 600 mg, tot ziekteprogressie, verlies van klinisch voordeel of onacceptabele toxiciteit.

Tumorevaluaties werden elke 12 weken uitgevoerd.

De belangrijkste werkzaamheidseindpunten waren het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) van patiënten geëvalueerd door onafhankelijke beoordeling op basis van RANO-HGG- (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), het primaire eindpunt en RAPNO-LGG- (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*) criteria. Bijkomende uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, tijd tot respons, ORR en progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) door onafhankelijke beoordeling op basis van RANO-LGG- (2011) criteria.

De mediane leeftijd was 8,5 jaar (bereik: 2 tot 21 jaar); 14 patiënten waren onder 6 jaar, 42 tussen 6 en 12 jaar, 15 tussen 12 en 16 jaar en 6 patiënten waren ouder dan 16 jaar en onder 25 jaar; 53% was mannelijk; 61% was wit, en 93% had een Karnofsky/Lansky-prestatiescore van 80 tot 100. Patiënten hadden een mediaan aantal van 3 eerdere systemische behandelingen ontvangen (bereik: 1 tot 9), waaronder respectievelijk 22%, 26%, 21% en 30% die 1, 2, 3 en > 3 eerdere systemische behandelingen kregen. De vaakst voorkomende eerdere systemische therapieën waren chemotherapiebehandelingen (carboplatine en vincristine). 46 patiënten (60%) kregen een eerdere behandeling met een remmer van de MAP-kinaseroute.

De vaakst voorkomende tumorlocaties waren de optische banen (51%), diepe middellijnstructuren (12%), hersenstam (8%), cerebellum (7%) en cerebrale hemisfeer (5%). 63 patiënten (83%) had een BRAF-fusie of -herschikking en 13 patiënten (17%) hadden een V600-mutatie.

De mediane duur van de behandeling was 23,7 maanden (bereik: 0,7 tot 32,1 maanden).

Per protocol konden patiënten ook een optionele medicatiepauze ingaan na voltooiing van 26 behandelingscycli/24 maanden behandeling en met goedkeuring van de onderzoeker: 43% (33/76) van de patiënten nam een medicatiepauze, 14% (11/76) van de patiënten zette de behandeling voort. Van de patiënten die een medicatiepauze ingingen, werden 3 patiënten (9,1%) opnieuw behandeld met tovorafenib na klinisch of radiologisch bewijs van ziekteprogressie.

Op basis van de RANO-HGG-criteria volgens een onafhankelijke beoordeling was bij 69 van de evalueerbare patiënten de ORR 71,0% (58,8; 81,3; 95%-BI); waarbij 23,2% van de patiënten een complete respons had, 47,8% een partiële respons en 21,7% een stabiele ziekte. De mediane duur van de respons bedroeg 19,7 maanden (95%-BI: 13,7; NE [not estimable]).

De werkzaamheidsresultaten gebaseerd op RAPNO-LGG worden in tabel 5 weergegeven.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten gebaseerd op onafhankelijke beoordeling in FIREFLY-1 (Arm-1)

Werkzaamheidsparameter	RAPNO-LGG N=76*
Algeheel responspercentage	
ORR (CR+PR+MR), 95%-BI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Beste algehele respons	
Complete respons (CR), n (%)	0 (0)
Partiële respons (PR), n (%)	29 (38,2%)
Minimale respons (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabiele aandoening (<i>stable disease</i> , SD), n (%)	22 (28,9%)
Progressieve aandoening (<i>progressive disease</i> , PD), n (%)	13 (17,1%)
Responsduur (<i>Duration of Response</i>, DoR)	
Mediaan (95%-BI) ^b , maanden	18,0 (12,0; 22,8)
DoR-percentage na ≥ 12 maanden (95%-BI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
DoR-percentage na ≥ 24 maanden (95%-BI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Afkortingen: RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*;

BI = betrouwbaarheidsinterval.

*Ten minste 1 meetbare laesie met de relevante beeldvormingscriteria bij baseline, gebaseerd op RAPNO-LGG

^a Gebaseerd op het exacte Clopper-Pearson-betrouwbaarheidsinterval.

^b Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant tot juli 2030 om de resultaten in te dienen van het FIREFLY-2 onderzoek met Ojemda in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van pediatrisch laaggradig glioom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van tovorafenib worden als gemiddelde (CV%) weergegeven, tenzij anders vermeld. Op basis van populatie-PK-modellering is de maximale steady-stateconcentratie ($C_{\max}$) van tovorafenib 6,9 µg/ml (23%) en is het gebied onder de concentratie-tijdscurve (*area under the concentration-time curve*, AUC) 508 µg.u/ml (31%). De tijd om steady state van tovorafenib te bereiken, is 12 dagen (33%). Blootstelling aan tovorafenib neemt toe op dosis-proportionele wijze. Er treedt geen klinisch significante accumulatie van tovorafenib op.

Absorptie

Op basis van klinische studies bij gezonde vrijwilligers is de mediane (minimum, maximum) tijd van tovorafenib om de piekplasmaconcentratie ($T_{\max}$) te bereiken 3 uur (1,5; 4 uur), na een enkelvoudige dosis met tabletten of suspensie voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

Op basis van klinische studies bij gezonde vrijwilligers werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de $C_{\max}$ en AUC van tovorafenib na toediening van tabletten met een vetrijke maaltijd (ongeveer 859 totale calorieën, 54% vet) in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, maar de $T_{\max}$ was vertraagd tot 6,5 uur.

Distributie

Op basis van populatie-PK-modellering is het schijnbaar distributievolume van tovorafenib 60 l/m² (23%). *In vitro* wordt tovorafenib voor 97,5% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Tovorafenib wordt in sterke mate gebonden aan albumine ($\approx 95\%$) en matig gebonden aan alfa-1-zuur-glycoproteïne (*alpha-1 acid glycoprotein*, AAG) ($\approx 42\%$).

Biotransformatie

In vitro wordt tovorafenib primair gemetaboliseerd door aldehyde-oxidase en CYP2C8. CYP3A, CYP2C9 en CYP2C19 metaboliseren tovorafenib in beperkte mate.

Geneesmiddelinteractiestudies

In vitro-studies

CYP450-enzymen: Bij klinisch relevante concentraties remt tovorafenib mogelijk CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A, maar niet CYP1A2, CYP2B6 en CYP2D6.

Bij klinisch relevante concentraties induceert tovorafenib mogelijk CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 en CYP2C19.

Transportersystemen: Tovorafenib is geen substraat van borstkankerresistent eiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP), P-glycoproteïne (P-gp), OATP1B1 en OATP1B3. Tovorafenib is niet beoordeeld als substraat van OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K en OCT2. Bij klinisch relevante concentraties remt tovorafenib mogelijk BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en MATE1.

Eliminatie

Op basis van populatie-PK-modellering bedraagt de terminale halfwaardetijd van tovorafenib ongeveer 56 uur (33%) en de schijnbare klaring is 0,7 l/u/m² (31%). Op basis van klinische studies bij gezonde vrijwilligers werd, na een enkelvoudige orale dosis radioactief gelabeld tovorafenib, 66,1% van de totale radioactief gelabelde dosis teruggevonden in de feces (8,6% onveranderd) en 28,7% van de dosis werd teruggevonden in de urine (0,2% onveranderd).

Bijzondere populaties

Pediatrische populatie

Op basis van populatie-PK-modellering werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tovorafenib op basis van leeftijd (bereik: 1 tot 94 jaar). De $C_{\max}$ en AUC bij pediatrische patiënten van 11 maanden tot 17 jaar lagen binnen het waardenbereik dat werd waargenomen bij volwassenen die dezelfde dosis per lichaamsoppervlak gekregen hadden.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Op basis van populatie-PK-modellering werden geen klinisch significante verschillen van tovorafenib waargenomen bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m², berekend volgens de Schwartz-formule of de MDRD-formule). Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) nierfunctie.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Op basis van populatie-PK-modellering van PK-data afkomstig uit klinische studies, werden geen klinisch significante verschillen van tovorafenib waargenomen bij patiënten met licht abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $\leq$ bovengrens van de normaalwaarde [*upper limit of normal*, ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] $>$ ULN, of bilirubine > 1 tot $1,5 \times$ ULN en eender welke ASAT). Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met matig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $> 1,5$ tot $3 \times$ ULN en eender welke ASAT) of ernstig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als totaal bilirubine $> 3 \times$ ULN en eender welke ASAT) (zie rubriek 4.2).

Ras

Op basis van ras (wit, zwart, Aziatisch) werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tovorafenib.

Geslacht

Op basis van geslacht werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tovorafenib.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij pediatrische patiënten gaat blootstelling aan tovorafenib gepaard met een daling in de Z-scores voor lengte-voor-leeftijd. Het risico van een verlaagde lengte-voor-leeftijd-score houdt aan tijdens de behandeling met tovorafenib. Een hogere blootstelling aan tovorafenib ging gepaard met een gestegen risico op bijwerkingen zoals huiduitslag en verhoogde leverenzymen (ASAT en ALAT) (zie rubriek 4.8). De blootstelling-responsrelatie voor het algehele responspercentage gebaseerd op RAPNO-LGG was klinisch niet relevant voor het dosisbereik van 290 tot 476 mg/m² (0,76-1,25 keer de aanbevolen dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro verhoogde tovorafenib de fosforylering van extracellulair signaal-gereguleerd kinase (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK) bij klinisch relevante concentraties in cellen met neurofibromatose type 1-‘loss of function’ (NF1-LOF), wat duidt op activatie in plaats van inhibitie van de MAP-kinaseroute. In een genetisch gedomificeerd NF1-muismodel van plexiform neurofibroom zonder BRAF-alteratie vertoonde tovorafenib geen anti-tumoractiviteit (zie rubriek 4.4) en, hoewel niet statistisch significant, werd bij 2/12 muizen (ongeveer 17%) een toename in tumorvolume waargenomen.

In hERG-getransfecteerde HEK293-cellen werd het hERG-kanaal geremd, wat duidt op een potentieel voor QT-verlenging. De half-maximale inhibitieconcentratie bedroeg 8,9 μ M, wat 32 keer hoger is dan de klinische ongebonden plasmaconcentratie bij volwassenen.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter, bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Tovorafenib was niet carcinogeen in een 26 weken (of 6 maanden) durende studie bij transgene muizen bij blootstellingsniveaus van ongeveer 0,6 keer de menselijke blootstelling (AUC) bij de aanbevolen dosis voor de mens. Op basis van in-vitro- en in-vivostudies wordt tovorafenib niet als genotoxisch beschouwd bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

In een voorlopige embryo-foetale ontwikkelingsstudie bij ratten werd een totaal verlies van de worp wegens vroege resorptie waargenomen bij alle vrouwtjes bij blootstellingsniveaus die lager zijn dan de aanbevolen dosis bij mensen. Dit resulteerde in de onbeschikbaarheid van foetussen voor verder onderzoek en verklaart de afwezigheid van verdere ontwikkelingsstudies (pivotal embryo-foetale ontwikkelingsstudies en pre- en postnatale ontwikkelingsstudies).

In een fertiliteits- en vroege embryonale ontwikkelingsstudie bij vrouwelijke ratten daalde door tovorafenib het aantal zwangerschappen, de corpora lutea en levende embryo's, en steeg het post-implantatieverlies bij doses zo laag als ongeveer 0,8 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis gebaseerd op AUC.

In tot 3 maanden durende onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten omvatten aan tovorafenib gerelateerde bevindingen bij vrouwelijke ratten omkeerbare toename in dikte van het vaginale slijmvlies, toename in formaat en/of aantal van corpora haemorrhagica en bloedingen. Niet-omkeerbare cystische follikels, verminderde corpora lutea en interstitiële celhyperplasie werden waargenomen in de eierstokken bij doses van ongeveer 0,4 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten verminderde tovorafenib het gewicht van de bijballen en teelballen, wat samenhangt met omkeerbare tubulaire degeneratie/atrofie van de teelballen en verminderd sperma van de bijballen bij doses van ongeveer 0,3 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis gebaseerd op AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletinhoud

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Copovidon
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

Hypromellose
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ojemda wordt geleverd in blisterverpakkingen van PCTFE, gelamineerd tussen polyvinylchloride (PVC) en een steunlaag van aluminiumfolie, die 4, 5 of 6 filmomhulde tabletten bevatten. Elke doos bevat 16, 20 of 24 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ojemda 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén fles Ojemda bevat 300 mg tovorafenib. Na bereiding levert 1 fles suspensie voor oraal gebruik 12 ml tovorafenib met een concentratie van 25 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ojemda is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van patiënten van 6 maanden en ouder met pediatriesch laaggradig glioom (LGG) met een BRAF-fusie of herschikking, of een BRAF V600-mutatie, bij wie de ziekte is gevorderd na 1 of meer eerdere systemische behandelingen (voor op biomarkers-gebaseerde patiëntenselectie, zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met tovorafenib moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een bevoegd arts die ervaren is in het gebruik van oncologische geneesmiddelen.

Patiëntenselectie

Voordat tovorafenib wordt genomen, moet de BRAF-fusie of herschikking, of de BRAF V600 mutatie bij patiënten worden bevestigd met gebruik van een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met dit beoogde doeleinde. Indien het CE-gemarkeerd IVD niet beschikbaar is, moet de BRAF-fusie of herschikking, of de BRAF V600-mutatie worden bevestigd door middel van een alternatieve gevalideerde test.

Dosering

De aanbevolen dosering tovorafenib op basis van het lichaamsoppervlak (*body surface area*, BSA) is eenmaal per week 380 mg/m².

De maximum aanbevolen dosis is eenmaal per week 600 mg (zie tabel 1).

Ojemda kan toegediend worden als een suspensie voor oraal gebruik (zie tabel 1) of als een tablet met onmiddellijke afgifte (zie de Samenvatting van de Productkenmerken [SPC] van tovorafenib 100 mg filmomhulde tabletten).

Een aanbevolen dosis voor patiënten met een lichaamsoppervlak van minder dan 0,3 m² is niet vastgesteld.

Tabel 1: Aanbevolen dosis op basis van lichaamsoppervlak (BSA)

Lichaamsoppervlak (BSA)	Dosisvolume*	Aanbevolen dosis (eenmaal per week)
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

*De maximale dosis per fles is 300 mg (12 ml).

Duur van de behandeling

Behandeling met tovorafenib moet eenmaal per week worden voortgezet tot ziekteprogressie, het verlies van klinisch voordeel, of het optreden van onacceptabele toxiciteit.

Gemiste of vertraagde doses

Als een dosis met 3 dagen of minder wordt gemist, moet deze gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen, en moet de volgende dosis op de normaal geplande dag worden ingenomen.

Als een dosis met meer dan 3 dagen wordt gemist, moet de gemiste dosis worden overgeslagen, en moet de volgende dosis op de normaal geplande dag worden ingenomen.

Er moeten minstens 4 dagen tussen de doses zitten.

Braken

Als braken meteen na het innemen van een dosis optreedt, moet de dosis herhaald worden.

Dosisaanpassingen

Het behandelen van bijwerkingen kan dosisverlaging, het onderbreken van de behandeling of het staken van de behandeling vereisen.

De aanbevolen dosisverlagingen voor bijwerkingen van tovorafenib-suspensie voor oraal gebruik worden in tabel 2 weergegeven.

Tabel 2: Aanbevolen dosisverlagingen voor bijwerkingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Eerste dosisverlaging		Tweede dosisverlaging	
	Volume	Dosis	Volume	Dosis
0,30-0,35 m ²	4 ml	100 mg	3 ml	75 mg
0,36-0,42 m ²	5 ml	125 mg	4 ml	100 mg
0,43-0,48 m ²	6 ml	150 mg	5 ml	125 mg
0,49-0,54 m ²	7 ml	175 mg	6 ml	150 mg
0,55-0,63 m ²	8 ml	200 mg	6 ml	150 mg
0,64-0,77 m ²	9 ml	225 mg	8 ml	200 mg
0,78-0,83 m ²	10 ml	250 mg	8 ml	200 mg
0,84-0,89 m ²	12 ml	300 mg	10 ml	250 mg
0,90-1,05 m ²	13 ml	325 mg	11 ml	275 mg
1,06-1,25 m ²	15 ml	375 mg	13 ml	325 mg
1,26-1,39 m ²	18 ml	450 mg	15 ml	375 mg
≥ 1,40 m ²	20 ml	500 mg	16 ml	400 mg

De aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen van tovorafenib worden in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Ernst van de bijwerking^a	Dosisaanpassing^b
<i>Hemorragie en intratumorale hemorragie</i>	
• Onverdraagbare graad 2 • Graad 3	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
• Eerste voorkomen van eender welke graad 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
• Terugkerende graad 4	Permanente stopzetting.
<i>Huidtoxiciteit, waaronder fotosensitiviteit</i>	
• Onverdraagbare graad 2 • Graad 3 of 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten bij verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
<i>Lever-gerelateerde bijwerkingen</i>	
• Graad 3-afwijkingen in ASAT of ALAT • Graad 3-afwijkingen in bilirubine	Toediening onderbreken. Indien verbeterd tot graad ≤ 2 of beginwaarde, hervat als volgt: - Indien de laboratoriumafwijking binnen 8 dagen herstelt, hervatten met dezelfde dosis. - Indien de laboratoriumafwijking niet binnen 8 dagen herstelt, hervatten met verlaagde dosis.
• Eerste voorkomen van eender welke graad 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
• Terugkerende graad 4	Permanente stopzetting.

Ernst van de bijwerking ^a	Dosisaanpassing ^b
<i>Andere bijwerkingen</i>	
- Onverdraagbare graad 2 - Graad 3	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.
Graad 4	Toediening onderbreken. - Indien verbeterd tot graad 0-1, hervatten met verlaagde dosis. - Indien niet verbeterd, overweeg permanente stopzetting.

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

^b Zie tabel 2 voor aanbevolen dosisverminderingen.

Bijzondere populaties

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met licht abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $\leq$ bovengrens van de normaalwaarde [*upper limit of normal*, ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] $>$ ULN of bilirubine $>$ 1x tot 1,5x ULN en eender welke ASAT) wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met matig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $>$ 1,5x tot 3x ULN en eender welke ASAT) of ernstig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $>$ 3x ULN en eender welke ASAT) (zie rubriek 5.2).

Patiënten met matig tot ernstig leverfunctietesten moeten zorgvuldig gemonitord worden wanneer ze behandeld worden met tovorafenib.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m² berekend volgens de Schwartz-formule of de MDRD-formule) wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met ernstig (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte pediatrische klinische ervaring met tovorafenib, met name in de leeftijdscategorie van 6 maanden tot 2 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van tovorafenib bij kinderen onder de 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ojemda is voor oraal gebruik.

Als de patiënt niet kan slikken en een nasogastrische sonde *in situ* heeft, kan het poeder voor suspensie voor oraal gebruik van Ojemda via de sonde toegediend worden (zie rubriek 6.6).

Ojemda kan met of zonder voedsel genomen worden (zie rubriek 5.2) en moet eenmaal per week op een regelmatig gepland tijdstip genomen worden.

Ojemda moet onder toezicht van een volwassene aan pediatrische patiënten toegediend worden.

Ojemda poeder voor suspensie voor oraal gebruik moet voorafgaand aan toediening gereconstitueerd worden (zie rubriek 6.6). Vóór het eerste gebruik van de suspensie voor oraal gebruik moeten verzorgers (en patiënten, indien geschikt) ingelicht worden over de juiste bereiding, dosis en toediening van Ojemda.

Gedetailleerde instructies over de bereiding en toediening van het poeder voor suspensie voor oraal gebruik staan in rubriek 6.6 en aan het einde van de bijsluiter.

Het poeder voor suspensie voor oraal gebruik en de filmomhulde tabletten kunnen onderling uitwisselbaar gebruikt worden (zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) van tovorafenib 100 mg filmomhulde tabletten). Voor patiënten die niet kunnen slikken of met een BSA van minder dan 0,9 m², moet de suspensie voor oraal gebruik toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Intratumorale hemorrhagie

Intratumorale hemorrhagie (inclusief de termen tumorhemorrhagie en intracraniale tumorhemorrhagie) zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico op intratumorale hemorrhagie tijdens de behandeling met tovorafenib. Het risico op tumorhemorrhagie kan verhoogd zijn door het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Het controleren op tekenen en symptomen van hemorrhagie en beoordelingen zoals klinisch geïndiceerd, moeten routinematig gebeuren. Het optreden van hemorrhagie moet met dosisonderbreking of het staken van de behandeling worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Andere hemorrhagische events

Hemorrhagische events zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die tovorafenib nemen. Bij het optreden van hemorrhagie moeten patiënten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8). Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico op hemorrhagie tijdens de behandeling met tovorafenib. Het risico op hemorrhagie kan verhoogd zijn door het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en trombocytenaggregatieremmers. Het controleren op tekenen en symptomen van hemorrhagie en beoordelingen zoals klinisch geïndiceerd, moeten routinematig gebeuren. Het optreden van hemorrhagie moet met dosisonderbreking, dosisverlaging of het staken van de behandeling worden behandeld (zie rubriek 4.2).

Invloed op de groei

Verminderde groeisnelheid is zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico van de invloed op de groei tijdens de behandeling met tovorafenib. Het controleren van de groei en de ontwikkeling moet vóór aanvang van en routinematig tijdens en na het staken van de behandeling met tovorafenib gebeuren.

Leverbijwerkingen

Leverbijwerkingen, in het bijzonder een verhoging in alanine-aminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en bilirubine, zijn zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8).

Leverfunctietesten, waaronder het ASAT, ALAT en bilirubinegehalte moeten vóór aanvang van, 1 maand na aanvang van en routinematig tijdens de behandeling met tovorafenib gebeuren. De behandeling moet onderbroken worden en na verbetering hervat worden aan dezelfde of een verlaagde dosis, of permanent gestaakt worden op basis van de ernst (zie rubriek 4.2).

Huidtoxiciteit, waaronder fotosensitiviteit

Huiduitslag, waaronder fotosensitiviteit, is zeer vaak gemeld bij patiënten die met tovorafenib behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gecontroleerd worden op nieuwe of verergerende huidreacties. Consultatie bij een dermatoloog en het starten van een ondersteunende behandeling moeten overwogen worden zoals klinisch geïndiceerd. Patiënten en hun verzorgers moeten geïnformeerd worden over het risico op huiduitslag en fotosensitiviteit tijdens de behandeling met tovorafenib. Het nemen van voorzorgsmaatregelen tegen blootstelling aan UV-straling, zoals het gebruik van zonnebrandcrème (SPF ≥50),

een zonnebril en/of beschermende kleding tijdens de behandeling met tovorafenib, wordt aanbevolen. De behandeling moet onderbroken worden, hernomen worden aan een verlaagde dosis, of permanent gestaakt worden op basis van de ernst van de bijwerking (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vóór het starten van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet passend advies worden gegeven over effectieve anticonceptiemethoden. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve, niet-hormonale anticonceptie gebruiken, zoals een barrièremethode, tijdens de behandeling en gedurende 28 dagen na de laatste dosis tovorafenib (zie rubriek 4.5 en 4.6). Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms en effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tovorafenib en gedurende 2 weken na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Aan neurofibromatose type 1 (NF1)-gerelateerde tumoren

Op basis van niet-klinische gegevens in NF1-modellen zonder BRAF-alteraties, kan tovorafenib tumorgroei bevorderen bij patiënten met NF1-gerelateerde tumoren (zie rubriek 5.3). Bewijs van een BRAF-alteratie vóór aanvang van de behandeling met tovorafenib moet bevestigd worden.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per fles, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op tovorafenib

Tovorafenib is een substraat voor het metaboliserende enzym CYP2C8.

Krachtige of matige CYP2C8-remmers

Op basis van een mechanistische interpretatie van de eliminatie wordt verwacht dat krachtige of matige CYP2C8-remmers de blootstelling aan tovorafenib verhogen, wat het risico op bijwerkingen met tovorafenib kan verhogen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van tovorafenib met een krachtige of matige CYP2C8-remmer (bijv. gemfibrozil) moet vermeden worden.

Krachtige of matige CYP2C8-inductoren

Op basis van een mechanistische interpretatie van de eliminatie, wordt verwacht dat krachtige of matige CYP2C8-inductoren de blootstelling aan tovorafenib verlagen, wat de werkzaamheid van tovorafenib kan verlagen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van tovorafenib met een krachtige of matige CYP2C8-inductor (bijv. carbamazepine) moet vermeden worden.

Effecten van tovorafenib op andere geneesmiddelen

CYP3A-substraten

Tovorafenib is een CYP3A-inductor. Er wordt verwacht dat de gelijktijdige toediening van tovorafenib de blootstelling aan bepaalde CYP3A-substraten verlaagt, wat de werkzaamheid van deze substraten kan verminderen (zie rubriek 5.2). De gelijktijdige toediening van tovorafenib met bepaalde CYP3A-substraten (bijv. tacrolimus), waarbij minimale concentratieveranderingen tot ernstig therapiefalen kunnen leiden, moet vermeden worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, controleer de patiënten dan op verlies van werkzaamheid, tenzij anders aanbevolen in de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) voor CYP3A-substraten.

De gelijktijdige toediening van tovorafenib met hormonale anticonceptiemiddelen (CYP3A-substraten) kan hormonale anticonceptiemiddelen ineffectief maken (zie rubriek 4.4, 4.6 en 5.2). De gelijktijdige toediening van hormonale anticonceptiemiddelen met tovorafenib moet vermeden worden. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet een bijkomende effectieve, niet-hormonale

anticonceptiemethode gebruikt worden tijdens de gelijktijdige toediening en gedurende 28 dagen na het staken van de behandeling met tovorafenib.

CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8- en CYP2C9-substraten

In vitro data duiden erop dat tovorafenib het potentieel kan hebben om CYP1A2 en CYP2B6 te induceren, en om CYP2C8 en CYP2C9 te inhiberen. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Wanneer tovorafenib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd, wordt passend toezicht aanbevolen.

Transporter substraten

In vitro data duiden erop dat tovorafenib het potentieel kan hebben om BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en MATE1 te inhiberen, de klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Wanneer tovorafenib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporters, wordt passend toezicht aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen en mannen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling met tovorafenib een zwangerschapstest ondergaan.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 28 dagen na het staken van tovorafenib. Tovorafenib kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiemethoden verminderen, en een effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethode, zoals een barrièremethode, moet worden gebruikt (zie rubriek 4.5). Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten condooms en effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling met tovorafenib en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van tovorafenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tovorafenib mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, behalve wanneer het potentiële voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus. Zwangere vrouwen moeten over het potentiële risico voor de foetus ingelicht worden. Als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van tovorafenib, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tovorafenib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met tovorafenib en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van tovorafenib op de vruchtbaarheid bij mensen. Op basis van bevindingen bij dieren, kan tovorafenib een mogelijk onomkeerbare invloed hebben op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tovorafenib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van tovorafenib moeten in gedachten gehouden worden bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelings-, motorische of cognitieve vaardigheden vereisen. Patiënten moeten bewust gemaakt worden van de mogelijkheid dat tovorafenib vermoeidheid kan veroorzaken, wat deze activiteiten kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van tovorafenib is gebaseerd op gecombineerde gegevens van 137 patiënten van 6 maanden en ouder met recidief of refractair pediatriesch LGG met een BRAF-alteratie in 1 klinische studie (FIREFLY-1, arm 1 en 2). De mediane duur van de behandeling was 22,5 maanden (bereik: 0,7 tot 32,1 maanden). De veiligheidspopulatie werd gekenmerkt door patiënten met een mediane leeftijd van 9 jaar (bereik: 1 tot 24 jaar); 3 patiënten (2%) waren 6 maanden tot < 2 jaar, 93 patiënten (68%) waren 2 jaar tot < 12 jaar, en 41 patiënten (30%) > 12 jaar.

De meest voorkomende bijwerkingen volgens de individuele MedDRA-voorkeursterm waren haarkleurveranderingen (77,4%), verhoogd creatinefosfokinase in het bloed (62,0%), vermoeidheid (60,6%), anemie (60,6%), braken (56,2%), hypofosfatemie (52,6%), hoofdpijn (52,6%), maculopapulaire huiduitslag (50,4%), pyrexie (46,7%), groeivertraging (43,1%), droge huid (40,9%), aspartaataminotransferase verhoogd (38,0%), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed (38,0%), misselijkheid (37,2%), constipatie (36,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (35,8%), acneïforme dermatitis (34,3%), epistaxis (32,1%), verminderde eetlust (29,9%) en paronychia (29,9%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren groeivertraging (6,6%), braken (6,6%) en tumorhemorragie (5,1%).

De vaakst gemelde bijwerking die tot dosisverlaging van tovorafenib leidde bij > 5% van de patiënten, was maculopapulaire huiduitslag (5,1%). De vaakst gemelde bijwerkingen die tot dosisonderbreking van tovorafenib leidde bij > 5% van de patiënten, waren pyrexie (13,9%), maculopapulaire huiduitslag (10,2%), braken (10,2%), vermoeidheid (5,8%), misselijkheid (5,1%), hoofdpijn (5,1%) en verhoogd alanine-aminotransferase (5,1%).

Bijwerkingen die resulteerden in het permanent staken van de behandeling met tovorafenib bij meer dan 1 patiënt, waren groeivertraging (2,9%) en tumorhemorragie (2,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld werden bij patiënten die met tovorafenib als monotherapie behandeld werden in FIREFLY-1 (n=137), staan in tabel 4 weergegeven. Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en gerangschikt naar frequentie, gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, < 1/10). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen gemeld bij patiënten met pediatriesch LGG in FIREFLY-1 (n=137)

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie, paronychia, virale infectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Anemie ^a
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypoalbuminemie, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	
Vaak	Blefaritis, droge ogen
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hemorragie ^b , intratumorale hemorragie ^c , overmatig blozen
Maagdarmsstelselaandoeningen	

Zeer vaak	Braken, misselijkheid, constipatie, buikpijn ^d , stomatitis ^e , diarree ^f
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Huiduitslag ^g , haarkleurveranderingen, droge huid ^h , acneïforme dermatitis ⁱ , pruritus, huidverkleuring ^j , alopecia, fotosensitiviteitsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Groeivertraging ^k , pijn in extremiteit, myalgie, artralgie
Algemene aandoeningen	
Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie, oedeem ^l
Onderzoeken	
Zeer vaak	Bloedfosforat verlaagd ^m , bloed creatinefosfokinase verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gewichtsverlies, alanine-aminotransferase verhoogd, lymfocytentelling verlaagd, bloed bilirubine verhoogd, witte bloedceltelling verlaagd
Vaak	Eosinofilie
^a Omvat de term hemoglobine verlaagd ^b Omvat de termen epistaxis, kneuzing, gingivale bloeding, hematoom, petechiën, gastro-intestinale hemorragie, bloedbraken, bloederige feces, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, purpura, subdurale hemorragie, vaginale hemorragie ^c Omvat de termen tumor hemorragie, intracraniale tumor hemorragie ^d Omvat de term bovenbuikpijn ^e Omvat de termen afte, mondulceratie, cheilitis, cheilitis angularis, lipulceratie ^f Omvat de term enterocolitis ^g Omvat de termen maculopapulaire huiduitslag, eczeem, erythemateuze huiduitslag, papulaire huiduitslag, pustuleuze huiduitslag, dermatitis, geneesmiddelen-eruptie, huidexfoliatie, bulleuze dermatitis, folliculaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, erythema multiforme, vesiculaire huiduitslag ^h Omvat de termen gebarsten lippen, droge lippen, xeroderma ⁱ Omvat de term acne ^j Omvat de termen huidpigmentvermindering, huid hyperpigmentatie, huid hypopigmentatie, melanocytair naevus ^k Omvat de term groeiachterstand ^l Omvat de termen gezichtsoedeem, gezwollen gezicht, periorbitaal oedeem, oogzwellings, perifeer oedeem, perifere zwelling, lipoeedeem, vulva-oedeem ^m Omvat de term hypofosfatemie	

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Intratumorale hemorragie (ITH)

In FIREFLY-1 werd intratumorale hemorragie (inclusief de termen tumorhemorragie en intracraniale tumorhemorragie) bij 13,9% van de patiënten waargenomen; 3,6% van de patiënten meldde events $\geq$ graad 3; 0,7% van de patiënten rapporteerde een graad 5-event. Tovorafenib werd permanent gestaakt omwille van ITH events bij 2,9% van de patiënten. De gemiddelde tijd tot het optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 239,2 dagen (mediaan: 206 dagen; bereik: 23-671 dagen) en de gemiddelde duur van het eerste optreden van ITH was 30,8 dagen (mediaan: 19,5 dagen; bereik: 1 dag - 88 dagen).

Andere hemorragische events

In FIREFLY-1 werden andere hemorragische events waargenomen bij 40,1% van de pediatrie patiënten, met events $\geq$ graad 3 die bij 2,2% voorkwamen. Het vaakst voorkomende hemorragisch event (epistaxis) werd gemeld bij 32,1% van de patiënten en de meerderheid was graad 1. 1 patiënt had een graad 3-event van epistaxis. De gemiddelde tijd tot het optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 124,5 dagen (mediaan: 77 dagen; bereik: 4 --617 dagen) en de gemiddelde duur van het eerste optreden van hemorragie was 78,1 dagen (mediaan: 9 dagen; bereik: 1 dag-428 dagen).

Groeiachterstand

Patiënten die tot 24 maanden met tovorafenib werden behandeld, vertoonden een afname ten opzichte van baseline in Z-scores voor lengte in vergelijking met leeftijds- en geslachtsgematchte normatieve gegevens,

hoewel bij kinderen met pediatriesch LGG een afwijkende groeisnelheid kan worden verwacht ten opzichte van kinderen zonder kanker. In FIREFLY-1 werd groeiachterstand gemeld bij 44,5% van de patiënten van 18 jaar of jonger. Groeiachterstand resulteerde in dosisonderbreking bij 5,1% van de patiënten en in dosisverlaging bij 2,2% van de patiënten. Onder deze patiënten die een groeiachterstand ondervonden en die röntgenfoto's van de handen hadden laten nemen om de botleeftijd te evalueren, was er geen bewijs van voortijdige sluiting van de epifyseaire groeischijven of progressie van de botleeftijd. Groeiachterstand resulteerde in permanente staking van de behandeling bij 2,9% van de patiënten. Patiënten die opgevolgd werden na onderbreking van de behandeling met tovorafenib vertoonden herstel van groeisnelheid en stijging van Z-scores.

Leverbijwerkingen

In FIREFLY-1 werd verhoogd ALAT gemeld bij 24,8% van de patiënten die tovorafenib namen. Verhoogd ASAT kwam voor bij 38% van de patiënten die tovorafenib namen. Verhogingen $\geq$ graad 3 van ALAT en ASAT werden waargenomen bij respectievelijk 5,8% en 2,9% van de patiënten. Verder werd verhoogd bilirubine gemeld bij 14,6% van de patiënten. De gemiddelde tijd tot het optreden van verhoogd ALAT was 215,3 dagen (bereik: 1-672 dagen), van verhoogd ASAT was 123,4 dagen (bereik: 12-813 dagen), en van verhoogd bilirubine was 79,6 dagen (bereik 13-645 dagen). Verhoogd ALAT dat tot dosisonderbreking leidde, kwam bij 5,14% van de patiënten voor, en dosisverlaging bij 1,5% van de patiënten. Verhoogd ASAT dat tot dosisonderbreking leidde, kwam bij 2,9% van de patiënten voor, en dosisverlaging bij 0,7% van de patiënten. Verhoogd bilirubine dat tot dosisonderbreking leidde, kwam bij 0,7% van de patiënten voor, en dosisverlaging was bij geen van de patiënten vereist.

Bloed creatinefosfokinase verhoogd

In FIREFLY-1 meldden 62% van de patiënten events van verhoogd creatinefosfokinase-(CPK) in het bloed. 12,4% van de patiënten meldden events $\geq$ graad 3. Alle events waren niet ernstig. Van de patiënten die een verhoging van CPK meldden, rapporteerde de meerderheid (61,2%) een verhoging binnen de eerste 4 weken na het begin van de behandeling met tovorafenib. Sommige patiënten hadden meerdere episodes. Verhoogd CPK leidde tot een dosisonderbreking bij 3,6% van de patiënten. De gemiddelde tijd tot het optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 98,5 dagen (mediaan: 29 dagen; bereik: 4 - 701 dagen). De gemiddelde duur van het eerste optreden van het event was 238,4 dagen (mediaan: 122 dagen; bereik: 8 -926 dagen).

Anemie

In FIREFLY-1 werd anemie gemeld bij 61,3% van de patiënten. 13,1% van de patiënten meldden events van anemie van graad $\geq$ 3. De meerderheid van deze patiënten (54,8%) meldde een anemie-event binnen 60 dagen na start van de behandeling met tovorafenib. Eén patiënt ondervond een ernstig event. Geen enkele patiënt staakte de behandeling omwille van anemie; 2,2% van de patiënten meldde anemie die dosisonderbreking of dosisaanpassing vereiste. De gemiddelde tijd tot optreden van het event na start van de behandeling met tovorafenib was 107,4 dagen (mediaan: 57 dagen; bereik: 8 -737 dagen). De gemiddelde duur van het eerste optreden van de anemie was 207,1 dagen (mediaan: 89,5 dagen; bereik: 1 dag-826 dagen).

Huidtoxiciteit, waaronder fotosensitiviteit

In FIREFLY-1 kwam huiduitslag bij 83,2% van de patiënten voor. De meeste events waren licht van aard, met events $\geq$ graad 3 gemeld bij 12,4% van de patiënten. Huiduitslag resulteerde in dosisonderbreking bij 16,1% van de patiënten en dosisverlaging bij 8,8% van de patiënten. 1 patiënt (0,7%) staakte de behandeling omwille van pruritische huiduitslag. De gemiddelde tijd tot optreden van huiduitslag na start van de behandeling met tovorafenib was 87,6 dagen (mediaan: 14,5 dagen; bereik: 1 dag - 617 dagen) en de gemiddelde duur van het eerste optreden van huiduitslag was 103 dagen (mediaan: 43 dagen; bereik: 1 dag - 777 dagen). Fotosensitiviteit kwam bij 14,6% van de patiënten voor, waaronder 1 graad 3 event bij 1 patiënt (0,7%), en resulteerde in dosisonderbreking bij 1 patiënt (0,7%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico'' van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met tovorafenib. Als overdosering voorkomt, moet de behandeling met tovorafenib worden onderbroken en moet de patiënt, indien nodig, ondersteunend worden behandeld met passende monitoring. Aangezien tovorafenib sterk aan plasma-eiwitten gebonden is, is hemodialyse waarschijnlijk niet werkzaam bij de behandeling van overdosering met tovorafenib.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, B-Raf-serinethreoninekinase (RAF)-remmer, ATC-code: L01EC04

Werkingsmechanisme

Tovorafenib is een centraal zenuwstelsel (CZS) penetrerende, selectieve *small molecule* type II-RAF-kinaseremmer van gemuteerde BRAF V600E-, wildtype BRAF-, en wildtype CRAF kinases, inclusief RAF-monomeren en -dimeren en BRAF-fusies, waardoor de activatie van de mitogeen-geactiveerde proteïnekinase- (MAPK)-route wordt onderdrukt (zie rubriek 5.3).

Farmacodynamische effecten

Cardiale elektrofysiologie

Bij de aanbevolen dosis tovorafenib van 380 mg/m² eemaal per week (niet meer dan 600 mg), oraal ingenomen, werd geen gemiddelde verhoging van het QT-interval > 20 milliseconden waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van tovorafenib werd beoordeeld bij patiënten van 6 maanden en ouder in een multicenter, open-label, klinisch onderzoek met éénarm (FIREFLY-1 [Arm 1]). Patiënten die in aanmerking kwamen (n=76), van 6 maanden tot 25 jaar, moesten een recidief of refractair pediatrisch laaggradig glioom (LGG) met een activerende BRAF-alteratie op basis van lokale laboratoriumtesten hebben. Patiënten moesten ook minstens 1 meetbare laesie hebben zoals gedefinieerd door de RANO 2010-criteria. Alle patiënten hadden minstens 1 eerdere lijn van systemische therapie gekregen en hadden gedocumenteerd bewijs van radiologische progressie. Patiënten met tumoren met bijkomende activerende moleculaire alteratie(s) (bijv. IDH1/2 mutaties, FGFR-mutaties) of patiënten met een bekende of vermoedelijke diagnose van neurofibromatose type 1 (NF1) werden uitgesloten.

Patiënten kregen ongeveer 420 mg/m² tovorafenib eenmaal per week oraal toegediend (bereik: 290 tot 476 mg/m²; 0,76-1,25 keer de aanbevolen dosis) op basis van het lichaamsoppervlak met een maximale dosis van 600 mg tot ziekteprogressie, verlies van klinisch voordeel, of onacceptabele toxiciteit.

Tumorevaluaties werden elke 12 weken uitgevoerd.

De belangrijkste werkzaamheidseindpunten waren het algehele responspercentage (*overall response rate*, ORR) van patiënten geëvalueerd door onafhankelijke beoordeling op basis van RANO-HGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for High-Grade Glioma*), het primaire eindpunt en RAPNO-LGG (*Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*) criteria. Bijkomende uitkomstmaten voor werkzaamheid waren responsduur, tijd tot respons, ORR en progressievrije overleving (*progression-free survival* (PFS)) door onafhankelijke beoordeling op basis van RANO-LGG- (2011)-criteria.

De mediane leeftijd was 8,5 jaar (bereik: 2 tot 21 jaar); 14 patiënten waren onder 6 jaar, 42 tussen 6 en 12 jaar, 15 tussen 12 en 16 jaar en 6 patiënten waren ouder dan 16 jaar en onder 25 jaar; 53% was mannelijk; 61% was wit, en 93% had een Karnofsky/Lansky-prestatiescore van 80 tot 100. Patiënten hadden een mediaan aantal van 3 eerdere systemische behandelingen ontvangen (bereik: 1 tot 9), waaronder

respectievelijk 22%, 26%, 21% en 30% die 1, 2, 3 en > 3 eerdere systemische behandelingen kregen. De vaakst voorkomende eerdere systemische therapieën waren chemotherapiebehandelingen (carboplatine en vincristine). 46 patiënten (60%) kregen een eerdere behandeling met een remmer van de MAP-kinaseroute. De vaakst voorkomende tumorlocaties waren de optische banen (51%), diepe middellijnstructuren (12%), hersenstam (8%), cerebellum (7%) en cerebrale hemisfeer (5%). 63 patiënten (83%) had een BRAF-fusie of herschikking en 13 patiënten (17%) hadden een V600-mutatie.

De mediane duur van de behandeling was 23,7 maanden (bereik: 0,7 tot 32,1 maanden).

Per protocol konden patiënten ook een optionele medicatiepauze ingaan na voltooiing van 26 behandelingscycli/24 maanden behandeling en met goedkeuring van de onderzoeker: 43% (33/76) van de patiënten nam een medicatiepauze, 14% (11/76) van de patiënten zette de behandeling voort. Van de patiënten die een medicatiepauze ingingen, werden 3 patiënten (9,1%) opnieuw behandeld met tovorafenib na klinisch of radiologisch bewijs van ziekteprogressie.

Op basis van de RANO-HGG-criteria volgens een onafhankelijke beoordeling was bij 69 van de evalueerbare patiënten de ORR 71,0% (58,8; 81,3; 95%-BI); waarbij 23,2% van de patiënten een complete respons had, 47,8% een partiële respons en 21,7% een stabiele ziekte. De mediane duur van de respons bedroeg 19,7 maanden (95% BI: 13,7; NE [not estimable]).

De werkzaamheidsresultaten gebaseerd op RAPNO-LGG worden in tabel 5 weergegeven.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten gebaseerd op onafhankelijke beoordeling in FIREFLY-1 (Arm-1)

Werkzaamheidsparameter	RAPNO-LGG N=76*
Algeheel responspercentage	
ORR (CR+PR+MR) 95% BI ^a	52,6% (40,8; 64,2)
Beste algehele respons	
Complete respons (CR), n (%)	0 (0)
Partiële respons (PR), n (%)	29 (38,2%)
Minimale respons (MR), n (%)	11 (14,5%)
Stabiele aandoening (<i>stable disease</i> , SD), n (%)	22 (28,9%)
Progressieve aandoening (<i>progressive disease</i> , PD), n (%)	13 (17,1%)
Responsduur (<i>Duration of Response</i>, DoR)	
Mediaan (95% BI) ^b , maanden	18,0 (12,0; 22,8)
DoR percentage na ≥12 maanden (95%-BI) ^b	65,0% (48,2%; 77,6%)
DoR percentage na ≥24 maanden (95%-BI) ^b	25,6% (11,4%; 42,6%)

Afkortingen: RAPNO-LGG = *Response Assessment in Paediatric Neuro-Oncology for Low-Grade Glioma*; BI = betrouwbaarheidsinterval.

*Ten minste 1 meetbare laesie met de relevante beeldvormingscriteria bij baseline, gebaseerd op RAPNO-LGG

^a Gebaseerd op het exacte Clopper-Pearson-betrouwbaarheidsinterval.

^b Gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant tot 20230 om de resultaten in te dienen van het FIREFLY-2 onderzoek met Ojemda in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van pediatrisch laaggradig glioom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van tovorafenib worden als gemiddeld (CV%) weergegeven, tenzij anders vermeld. Op basis van populatie-PK-modellering is de maximale steady state concentratie ($C_{\max}$) van tovorafenib 6,9 µg/ml (23%) en is het gebied onder de concentratie-tijdscurve (*area under the concentration-time curve*, AUC) 508 µg.u/ml (31%). De tijd om steady state van tovorafenib te bereiken, is 12 dagen (33%). Blootstelling aan tovorafenib neemt toe op dosis-proportionele wijze. Er treedt geen klinisch significante accumulatie van tovorafenib op.

Absorptie

Op basis van klinische studies bij gezonde vrijwilligers is de mediane (minimum, maximum) tijd van tovorafenib om de piekplasmaconcentratie ($T_{\max}$) te bereiken 3 uur (1,5; 4 uur), na een enkelvoudige dosis met tabletten of suspensie voor oraal gebruik.

Effect van voedsel

Op basis van klinische studies bij gezonde vrijwilligers werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de $C_{\max}$ en AUC van tovorafenib na toediening van tabletten met een vetrijke maaltijd (ongeveer 859 totale calorieën, 54% vet) in vergelijking met toediening in nuchtere toestand, maar de $T_{\max}$ was vertraagd tot 6,5 uur.

Distributie

Op basis van populatie PK-modellering is het schijnbaar distributievolume van tovorafenib 60 l/m² (23%). *In vitro* wordt tovorafenib voor 97,5% gebonden aan humane plasma-eiwitten. Tovorafenib wordt in sterke mate gebonden aan albumine (≈ 95%) en matig gebonden aan alfa-1-zuur-glycoproteïne (*alpha-1 acid glycoprotein*, AAG) (≈ 42%).

Biotransformatie

In vitro wordt tovorafenib primair gemetaboliseerd door aldehyde-oxidase en CYP2C8. CYP3A, CYP2C9 en CYP2C19 metaboliseren tovorafenib in beperkte mate.

Geneesmiddelinteractiestudies

In vitro-studies

CYP450-enzymen: Bij klinisch relevante concentraties remt tovorafenib mogelijk CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A, maar niet remt CYP1A2, CYP2B6 en CYP2D6.

Bij klinisch relevante concentraties induceert tovorafenib mogelijk CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 en CYP2C19.

Transporter systemen: Tovorafenib is geen substraat van borstkankerresistent eiwit (*breast cancer resistance protein* (BCRP)), P-glycoproteïne (P-gp), OATP1B1 en OATP1B3. Tovorafenib is niet beoordeeld als substraat van OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K en OCT2. Bij klinisch relevante concentraties remt tovorafenib mogelijk BCRP, OATP1B1, OATP1B3 en MATE1.

Eliminatie

Op basis van populatie PK-modellering bedraagt de terminale halfwaardetijd van tovorafenib ongeveer 56 uur (33%) en de schijnbare klaring is 0,7 l/u/m² (31%). Op basis van klinische studies bij gezonde vrijwilligers werd, na een enkelvoudige orale dosis radioactief gelabeld tovorafenib, 66,1% van de totale radioactief gelabelde dosis teruggevonden in de feces (8,6% onveranderd) en 28,7% van de dosis werd teruggevonden in de urine (0,2% onveranderd).

Bijzondere populaties

Pediatrische populatie

Op basis van populatie-PK-modellering werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tovorafenib op basis van leeftijd (bereik: 1 tot 94 jaar). De C_{max} en AUC bij pediatrische patiënten van 11 maanden tot 17 jaar lagen binnen het waardenbereik dat werd waargenomen bij volwassenen die dezelfde dosis per lichaamsoppervlak gekregen hadden.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Op basis van populatie PK-modellering werden geen klinisch significante verschillen van tovorafenib waargenomen bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m², berekend volgens de Schwartz-formule of de MDRD-formule). Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) nierfunctie.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Op basis van populatie-PK-modellering van PK-data afkomstig uit klinische studies, werden geen klinisch significante verschillen van tovorafenib waargenomen bij patiënten met licht abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine $\leq$ bovengrens van de normaalwaarde [*upper limit of normal*, ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT) > ULN of bilirubine > 1 tot 1,5x ULN en eender welke ASAT). Tovorafenib is niet onderzocht bij patiënten met matig abnormale leverfunctietesten (gedefinieerd als bilirubine > 1,5 tot 3x ULN en eender welke ASAT) of ernstig verminderde leverfunctietesten (gedefinieerd als totaal bilirubine > 3x ULN en eender welke ASAT) (zie rubriek 4.2).

Ras

Op basis van ras (wit, zwart, Aziatisch) werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tovorafenib.

Geslacht

Op basis van geslacht werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van tovorafenib.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Bij pediatrische patiënten gaat blootstelling aan tovorafenib gepaard met een daling van de Z-scores voor lengte-voor-leeftijd. Het risico van een verlaagde lengte-voor-leeftijd-risico houdt aan tijdens de behandeling met tovorafenib. Een hogere blootstelling aan tovorafenib ging gepaard met een gestegen risico op bijwerkingen zoals huiduitslag en verhoogde leverenzymen (ASAT en ALAT) (zie rubriek 4.8). De blootstelling-respons relatie voor het algehele responspercentage gebaseerd op RAPNO-LGG was klinisch niet relevant voor het dosisbereik van 290 tot 476 mg/m² (0,76-1,25 keer de aanbevolen dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In vitro verhoogde tovorafenib de fosforylering van extracellulair signaal-gereguleerd kinase (*extracellular signal-regulated kinase*, ERK) bij klinisch relevante concentraties in cellen met neurofibromatose type 1-‘*loss of function*’, (NF1-LOF), wat duidt op activatie in plaats van inhibitie van de MAP-kinaseroute. In een genetisch gemodificeerd NF1-muismodel van plexiform neurofibroom zonder BRAF-alteratie vertoonde tovorafenib geen anti-tumoractiviteit (zie rubriek 4.4) en, hoewel niet statistisch significant, werd bij 2/12 muizen (ongeveer 17%) een toename in tumorvolume waargenomen.

In hERG-getransfecteerde HEK293-cellen werd het hERG kanaal geremd, wat duidt op een potentieel voor QT-verlenging. De half-maximale inhibitieconcentratie bedroeg 8,9 μM , wat 32 keer hoger is dan de klinische ongebonden plasmaconcentratie bij volwassenen.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter, bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Tovorafenib was niet carcinogeen in een 26 weken (of 6 maanden) durende studie bij transgene muizen bij blootstellingsniveaus van ongeveer 0,6 keer de menselijke blootstelling (AUC) bij de aanbevolen dosis voor de mens. Op basis van *in-vitro* en *in-vivo* studies wordt tovorafenib niet als genotoxisch beschouwd bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

In een voorlopige embryo-foetale ontwikkelingsstudie bij ratten werd een totaal verlies van de worp wegens vroege resorptie waargenomen bij alle vrouwtjes bij blootstellingsniveaus die lager zijn dan de aanbevolen dosis bij mensen. Dit resulteerde in de onbeschikbaarheid van foetussen voor verder onderzoek en verklaart de afwezigheid van verdere ontwikkelingsstudies (pivotale embryo-foetale ontwikkelingsstudies en pre- en postnatale ontwikkelingsstudies).

In een fertiliteits- en vroege embryonale ontwikkelingsstudie bij vrouwelijke ratten daalde door tovorafenib het aantal zwangerschappen, de corpora lutea en levende embryo's, en steeg het post-implantatie verlies bij doses zo laag als ongeveer 0,8 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis gebaseerd op AUC.

In tot 3 maanden durende onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten omvatten aan tovorafenib gerelateerde bevindingen bij vrouwelijke ratten omkeerbare toename in dikte van het vaginale slijmvlies, toename in formaat en/of aantal corpora haemorrhagica en bloedingen. Niet-omkeerbare cystische follikels, verminderde corpora lutea en interstitiële celhyperplasie werden waargenomen in de eierstokken bij doses van ongeveer 0,4 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten verminderde tovorafenib het gewicht van de bijballen en teelballen, wat samenhangt met omkeerbare tubulaire degeneratie/atrofie van de teelballen en verminderd sperma van de bijballen bij doses van ongeveer 0,3 keer de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis gebaseerd op AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Copovidon

Microkristallijne cellulose

Mannitol (E421)

Natriumlaurylsulfaat

Simeticon

Maltodextrine

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Sucralose

Kunstmatig aardbeienaroma (bevat maltodextrine, triacetine, kunstmatig aroma)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik:

3 jaar

Gereconstitueerde suspensie voor oraal gebruik:

15 minuten

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van 30 ml van helder type III-glas met inductieverzegeling en een witte dop van polypropyleen.

Elke verpakking bevat 1 fles, een doseerspuit voor orale toediening van 20 ml en een flesadapter.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- De gebruiksaanwijzing moet elke keer aandachtig gelezen worden alvorens een dosis Ojemda te bereiden.
- De arts of apotheker moet de patiënt of verzorger tonen hoe een dosis Ojemda goed bereid, afgemeten en toegediend moet worden.
- De fles is gemaakt van glas. Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden als de fles gebroken of beschadigd is, of als de veiligheidsverzegeling onder de dop verbroken is of ontbreekt.
- Voor de bereiding van Ojemda mag enkel 14 ml water op kamertemperatuur gebruikt worden.
- Gebruik maximaal 12 ml Ojemda van elke bereide fles. Als de voorgeschreven dosis hoger is dan 12 ml (300 mg), verdeel de dosis dan zo evenredig mogelijk tussen elke bereide fles (bijv. 6 ml en 7 ml voor een dosis van 325 mg). Bereid de eerste fles en dien de dosis toe alvorens de tweede fles te bereiden.
- Elke dosis moet binnen 15 minuten na bereiding van het geneesmiddel toegediend worden.

Instructies voor de bereiding van Ojemda poeder voor suspensie voor oraal gebruik

Opmerking: als meer dan 1 fles nodig is voor de voorgeschreven dosis, moeten de flessen één voor één gereconstitueerd worden. Verdeel de dosis zo gelijk mogelijk tussen iedere bereide fles.

Dit proces moet op een schoon en effen werkoppervlak en met schone handen uitgevoerd worden.

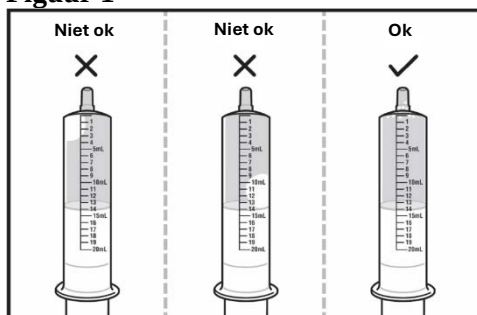
Stap 1: Vul een beker voor de helft met water op kamertemperatuur. **Gebruik geen koud water.**

Stap 2: Trek de zuiger van de doseerspuit voor orale toediening omhoog om water op te trekken exact tot aan het 14ml-streepje.

Stap 3: Draai de punt van de doseerspuit voor orale toediening naar omhoog en controleer op luchtbelletjes.

Als er grote luchtballen in de doseerspuit voor orale toediening verschijnen, spuit het water dan terug in de beker en trek het opnieuw op tot aan het **14ml**-streepje. **Herhaal deze stap** tot er geen grote luchtballen meer aanwezig zijn. Kleine luchtbelletjes vormen geen probleem (zie figuur 1).

Figuur 1

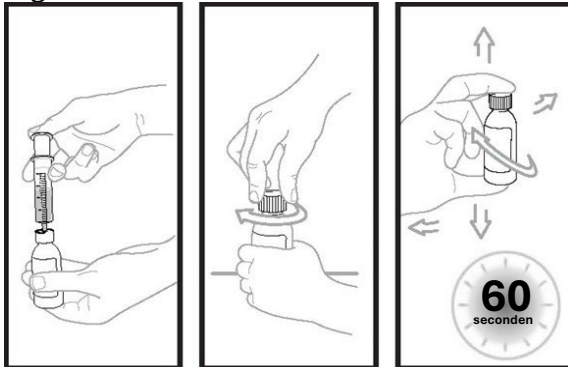


Stap 4: Open de fles met poeder door de dop stevig naar beneden te duwen en hem linksom te draaien (tegen de klok in). Gebruik het geneesmiddel niet als de fles gebroken of beschadigd is, of als de veiligheidsverzegeling onder de dop verbroken is of ontbreekt. Gooi de dop **niet** weg.

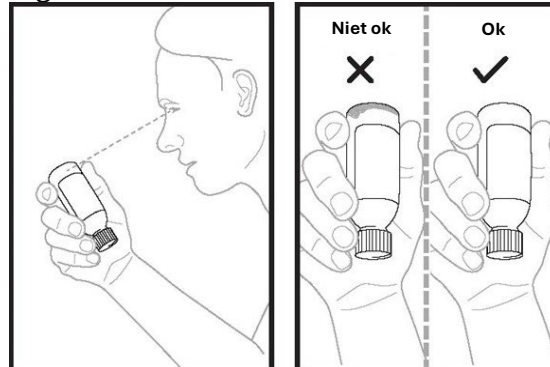
Stap 5: Spuit exact 14 ml water in de fles met gebruik van de orale doseerspuit (zie figuur 2). Plaats de dop meteen weer op de fles door hem naar beneden te duwen en hem tegelijkertijd rechtsom te draaien (met de klok mee). Schud de fles stevig gedurende 60 seconden in alle richtingen.

Draai de fles om om te controleren op eventueel poeder dat in de fles is achtergebleven (zie figuur 3). Als u nog steeds poeder in de fles ziet, schud de fles dan nogmaals 15 seconden tot u geen poeder meer ziet in de fles. **Schud de fles in totaal niet meer dan 2 minuten.** Als u nog steeds poeder in de fles ziet, vraag dan een nieuwe fles aan.

Figuur 2



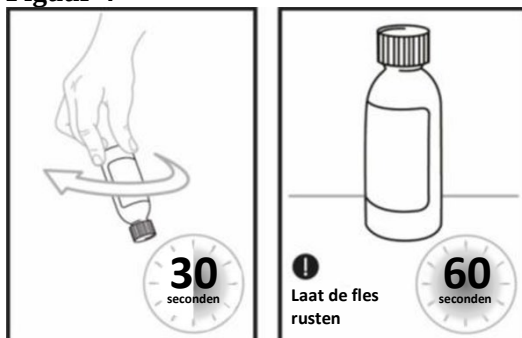
Figuur 3



Stap 6: Draai de fles opnieuw om en draai hem gedurende 30 seconden rond (zie figuur 4). Verwijder de dop en controleer of er geen vaste deeltjes in de flessenhals vastzitten. Als u bij het verwijderen van de dop vaste deeltjes in de flessenhals ziet, plaats de dop dan weer op de fles, draai de fles om en draai hem nogmaals 15 seconden rond.

Laat de fles gedurende 60 seconden rusten zodat het meeste schuim kan wegtrekken. **Opmerking:** schuim in de fles vermindert de hoeveelheid Ojemda voor suspensie voor oraal gebruik.

Figuur 4



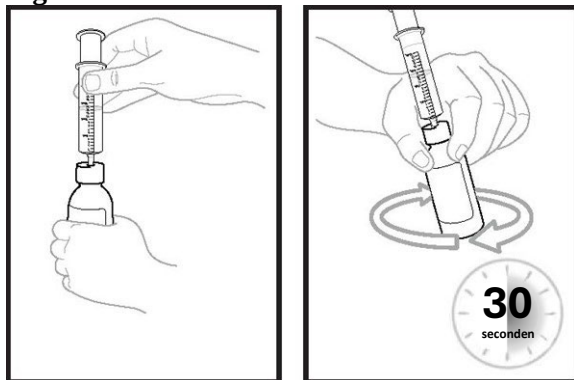
Stap 7: Druk de flesadapter stevig in de fles door hem stevig in de bovenkant van de fles te duwen. De bovenrand van de flesadapter moet op gelijke hoogte met de bovenkant van de fles liggen.

Verwijder de flesadapter **niet** nadat u hem in de fles gebracht heeft.

Stap 8: Controleer de voorgeschreven dosis in milliliter (ml). Trek lucht in de doseerspuit voor orale toediening door de zuiger eruit te trekken tot de voorgeschreven dosis bereikt is.

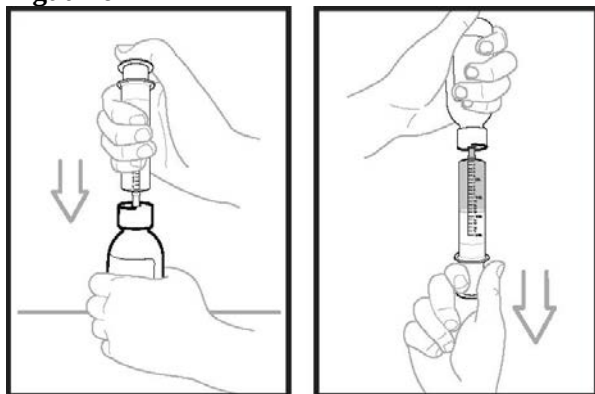
Stap 9: Breng de punt van de doseerspuit voor orale toediening in de flesadapter. De punt van de doseerspuit voor orale toediening moet strak in de opening van de flesadapter passen. Na het plaatsen van de doseerspuit voor orale toediening en terwijl u de fles met de punt van de doseerspuit voor orale toediening in de flesadapter vasthoudt, draait u de suspensie voor oraal gebruik gedurende 30 seconden rond (zie figuur 5).

Figuur 5



Stap 10: Spuit de lucht van de doseerspuit voor orale toediening in de fles (zie figuur 6). Houd de doseerspuit voor orale toediening op zijn plaats en draai de fles om. Om de voorgeschreven dosis af te meten, houd de punt van de doseerspuit voor orale toediening naar boven en trek de zuiger naar beneden tot de bovenkant van de zuiger op gelijke hoogte staat met de voorgeschreven dosis in milliliter.

Figuur 6



Stap 11: Terwijl de spuit nog steeds in de flesadapter zit, verwijdert u eventuele luchtbelletjes in de doseerspuit voor orale toediening door Ojemda voorzichtig opnieuw in de fles te spuiten en de zuiger dan opnieuw naar beneden te trekken om de voorgeschreven dosis op te trekken.

Herhaal deze stap tot u ziet dat er weinig of geen luchtbelletjes overblijven of als u de verkeerde dosis in de doseerspuit voor orale toediening optrekt. Gebruik maximaal 12 ml Ojemda van elke bereide fles.

Stap 12: Laat de punt van de doseerspuit voor orale toediening in de flesadapter en draai de fles voorzichtig recht. Plaats de fles opnieuw op een effen werkoppervlak. Verwijder de punt van de doseerspuit voor orale toediening langzaam uit de flesadapter door hem voorzichtig naar boven te trekken. **Ojemda is klaar voor toediening.**

Toediening via een orale spuit

Zodra de suspensie is bereid, plaats de punt van de orale doseerspuit aan de binnenzijde van de mond, met de punt tegen de binnenkant van een wang. Duw vervolgens langzaam de suspensie in de mond door de zuiger omlaag te drukken.

Duw de zuiger niet met kracht in. Dit kan verslikking veroorzaken. Laat het kind slikken tijdens het toedienen van Ojemda.

Toediening via een voedingssonde

Gebruik alleen een voedingssonde met een minimale grootte van 12 French. Spoel de sonde vóór toediening van de suspensie volgens de instructies van de fabrikant.

Gebruik een ENFit-spuit om de suspensie uit de fles op te trekken en dien de suspensie vervolgens via de voedingssonde toe met een ENFit-adaptor.

Spoel de voedingssonde na toediening opnieuw volgens de instructies van de fabrikant.

Indien 2 flessen nodig zijn om de vereiste dosis te bereiden, herhaal dan stap 1 tot en met 12 en dien het resterende deel van de dosis meteen toe. Zorg ervoor dat de volledige dosis Ojemda wordt toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2025/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Verordening (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van tovorafenib bij de behandeling van patiënten van 6 maanden en ouder met pediatrisch laaggradig glioom (LGG) met een BRAF-fusie of -herschikking, of een BRAF V600-mutatie, te bevestigen, zal de vergunninghouder een gerandomiseerde, parallel gegroepeerde, tweearmige fase 3-studie (FIREFLY-2) uitvoeren om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van tovorafenib als monotherapie versus chemotherapie volgens standaardzorg (<i>standard-of-care</i>, SoC) bij patiënten met pediatrisch laaggradig glioom met een activerende RAF (<i>rapidly accelerated fibrosarcoma gene</i>) -alteratie die een systemische eerstelijnsbehandeling vereist, en het eindrapport hiervan indienen.	30 april 2032
De vergunninghouder dient aanvullende PK-gegevens te genereren bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar en een aangepast populatie-PK-model in te dienen dat deze data incorporeert, inclusief een beoordeling van de systemische blootstelling en, indien nodig, aangepaste dosisaanbevelingen voor deze subgroep van patiënten.	30 april 2032

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ojemda 100 mg filmomhulde tabletten
tovorafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tovorafenib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

16 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
24 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2025/001 16 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2025/002 20 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2025/003 24 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ojemda 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ojemda 100 mg Tabletten
Tovorafenib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ojemda 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik
tovorafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na bereiding levert 1 fles suspensie voor oraal gebruik 300 mg tovorafenib in 12 ml bij 25 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik.
Bevat 1 fles, 1 flesadapter, 1 doseerspuit voor orale toediening.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
alleen voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Gebruik binnen 15 minuten na bereiding .

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2025/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ojemda 25 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ojemda 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik
tovorafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na bereiding levert 1 fles suspensie voor oraal gebruik 300 mg tovorafenib in 12 ml bij 25 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor oraal gebruik.
Voor eenmalig gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees de gebruiksaanwijzing vóór bereiding .

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik binnen 15 minuten na bereiding .

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Ipsen Pharma

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/26/2025/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ojemda 100 mg filmomhulde tabletten tovorafenib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- De informatie in deze bijsluiter is voor u of uw kind – maar in de bijsluiter wordt alleen “uw kind” gebruikt.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ojemda en waarvoor wordt dit middel toegediend?
2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe dient u dit middel toe?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ojemda en waarvoor wordt dit middel toegediend?

Ojemda bevat de werkzame stof tovorafenib. Het hoort bij een groep geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers heten.

Het wordt gebruikt bij patiënten van 6 maanden en ouder om pediatrisch laaggradig glioom te behandelen. Dit is een soort hersentumor dat in de gliacellen ontstaat. Gliacellen ondersteunen en beschermen zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg. Gliomen worden ingedeeld in graad 1 tot 4. Deze graad geeft aan hoe agressief de tumorcellen zijn. Graad 1 en 2 worden gezien als laaggradige gliomen.

Ojemda wordt gebruikt bij patiënten van 6 maanden en ouder bij wie de hersentumor:

- een bepaalde verandering heeft in het BRAF-gen (dit heet ook wel BRAF fusie of herschikking, of BRAF V600 mutatie), en;
- teruggekomen is na een eerdere behandeling of waarvoor een eerdere behandeling niet geholpen heeft.

De arts zal testen of Ojemda geschikt is voor uw kind voordat de behandeling wordt gestart.

2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toedienen?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts van uw kind voordat u dit middel toedient. De arts moet weten of uw kind:

- **bloedingsproblemen** heeft. **Ojemda kan bloedingsproblemen veroorzaken, waaronder bloedingen in de tumor.** Het gebruik van geneesmiddelen die ervoor zorgen dat het bloed niet klontert, zoals bloedverdunners of bloedplaatjesremmers, kunnen het risico op deze bloedingsproblemen tijdens de behandeling met Ojemda verhogen. Als er bloedingsproblemen zijn, dan kan de arts de behandeling met Ojemda onderbreken, opnieuw starten met een lagere dosis, of de behandeling helemaal stoppen. Dit hangt af van hoe erg de bloedingsproblemen zijn. Vertel het uw arts meteen als uw kind klachten krijgt, waaronder:
 - o bloedneus;
 - o hoofdpijn;
 - o bloed of bloedklonters ophoesten;
 - o bloed overgeven of braaksel dat lijkt op koffiedik;
 - o rode of zwarte ontlasting die lijkt op teer;
 - o in de war zijn;
 - o onduidelijk praten;
 - o duizelig zijn;
 - o zich zwak voelen.
- **huidproblemen** heeft. Ojemda kan huiduitslag veroorzaken. Waaronder fotosensitiviteit (een ziekte waarbij de huid erg gevoelig wordt voor zonlicht of andere vormen van ultraviolet licht, en makkelijk kan verbranden). Probeer te vermijden dat uw kind direct aan de zon wordt blootgesteld omdat dit huidreacties kan veroorzaken. Neem voorzorgsmaatregelen zoals het gebruik van zonnebrandcrème (factor ≥ 50), een zonnebril en/of beschermende kleding tijdens de behandeling met Ojemda. De arts kan de behandeling onderbreken, de dosis verlagen, of de behandeling helemaal stoppen. Dit hangt af van hoe erg de huidreactie is. Vertel het uw arts meteen als uw kind klachten ontwikkelt, waaronder:
 - o verheven bultjes op verkleurde huidvlekken;
 - o schilferige huid, rood worden van de huid of huidirritatie;
 - o blaren;
 - o huiduitslag.

Wat de arts van uw kind zal controleren voor en tijdens de behandeling

- Uw kind zal bloedtesten krijgen om te controleren hoe goed de lever werkt vóór de start van de behandeling, 1 maand na start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling met Ojemda. Dit gebeurt omdat Ojemda problemen met de lever kan veroorzaken. Als dat gebeurt, dan kan de arts de behandeling onderbreken of helemaal stoppen of de dosis verlagen.
- De arts zal de groei van uw kind controleren vóór de start van de behandeling, regelmatig tijdens de behandeling en wanneer de behandeling klaar is. Dit gebeurt omdat Ojemda ervoor kan zorgen dat uw kind langzamer groeit.

Kinderen onder 6 maanden

Ojemda wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden. Het middel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Neemt uw kind naast Ojemda nog andere geneesmiddelen in, heeft het dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat het binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voor u de behandeling met Ojemda start. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekregen.

Dit is erg belangrijk, omdat sommige geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de werking van Ojemda. Of ze kunnen de kans groter maken dat uw kind bijwerkingen krijgt. Ojemda kan ook invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen.

- gemfibrozil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om grote hoeveelheden van cholesterol en vet in het bloed te behandelen
- carbamazepine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epileptische aanvallen te stoppen

- tacrolimus, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de afweer (het immuunsysteem) van uw lichaam te onderdrukken, of om te voorkomen dat uw lichaam een orgaan dat u van een donor heeft gekregen afstoot
- middelen om te zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie): gebruikt u een anticonceptiemiddel met hormonen dat u via de mond inneemt? Dan moet u ook een betrouwbare barrièremethode gebruiken (zie de rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid')

Vertel aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als uw kind een van deze geneesmiddelen neemt (of als u het niet zeker weet). Uw arts kan beslissen om de dosis te veranderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Hoewel dit geneesmiddel vooral bij jonge kinderen gebruikt wordt, kan het ook bij oudere patiënten gebruikt worden die zwanger kunnen worden. Deze rubriek is bedoeld voor deze patiënten.

- Bent u zwanger, of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Ojemda kan mogelijk schadelijk zijn voor de ongeboren baby.
- Vertel het meteen aan uw arts als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel inneemt. Gegevens uit studies met dieren laten zien dat Ojemda schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

Als uw kind zwanger kan worden, dan zal de arts een test doen voordat de behandeling met Ojemda wordt gestart.

Anticonceptie

Als uw kind zwanger kan worden, moet het tijdens de behandeling met Ojemda en 28 dagen lang na de laatste dosis Ojemda een betrouwbaar middel gebruiken om niet zwanger te worden (anticonceptiemiddel). Anticonceptiemiddelen met hormonen (zoals de pil, injecties of pleisters) kunnen minder goed werken tijdens de behandeling met Ojemda. Een goed werkende barrièremethode zonder hormonen als anticonceptiemiddel (bijvoorbeeld een condoom) moet gebruikt worden om te zorgen dat uw kind niet zwanger wordt tijdens het gebruik van Ojemda. Vraag uw arts of verpleegkundige om advies.

Als uw zoon een kind kan verwekken, dan moet uw zoon tijdens de behandeling met Ojemda en 2 weken lang na de laatste dosis Ojemda een goed werkend anticonceptiemiddel zonder hormonen gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ojemda in de moedermelk kan komen. Uw kind mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en 2 weken lang na het stoppen van de behandeling. Bespreek met uw arts hoe u uw baby in deze periode het best eten geeft.

Vruchtbaarheid

De gevolgen van Ojemda op de vruchtbaarheid zijn niet bekend. Dit geneesmiddel kan invloed hebben op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. De gevolgen kunnen blijvend zijn. Bespreek met de arts van uw kind welke opties er zijn om de kans van uw kind om later zelf kinderen te krijgen te verbeteren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ojemda kan bijwerkingen geven die ervoor zorgen dat uw kind minder goed met de auto, de fiets of de step kan rijden, machines kan gebruiken of andere activiteiten kan doen waarbij je goed moet opletten. Heeft uw kind problemen met goed kunnen zien, voelt uw kind zich moe of zwak of heeft uw kind weinig energie? Dan moet uw kind zulke activiteiten niet doen.

In rubriek 4 vindt u beschrijvingen van deze bijwerkingen.

Twijfelt u ergens over? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. De ziekte, klachten en behandelsituatie van uw kind kunnen ook invloed hebben op het kunnen doen van zulke activiteiten.

Ojemda bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet van 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe dient u dit middel toe?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u geven?

De arts zal beslissen over de juiste dosis Ojemda. Dit hangt af van de lichaamsgrootte van uw kind, waaronder het gewicht en de lengte.

De arts kan beslissen dat uw kind een lagere dosis moet innemen als uw kind bijwerkingen krijgt.

De behandeling duurt zolang uw kind er een voordeel bij heeft en geen ernstige bijwerkingen krijgt.

Hoe dient u dit middel toe?

Uw kind moet de tabletten heel doorslikken met water. De tabletten mogen niet gekauwd, doormidden gebroken of geplet worden. Als uw kind de tabletten niet kan doorslikken, dan is Ojemda ook beschikbaar als poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

Geef Ojemda 1 keer per week met of zonder eten.

Heeft u te veel van dit middel toegediend?

Vraag de arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u te veel Ojemda heeft toegediend. Laat hen, als dat kan, de verpakking van Ojemda en deze bijsluiter zien.

Bent u vergeten dit middel toe te dienen?

- Als de wekelijkse dosis Ojemda maximaal 3 dagen te laat is toegediend, geef deze dan zodra u eraan denkt. Geef uw kind de volgende dosis op de volgende, normaal geplande dag.
- Als de dosis Ojemda meer dan 3 dagen te laat is toegediend, sla deze dan over en geef uw kind de volgende dosis op de volgende, normaal geplande dag.

Als uw kind moet overgeven na het innemen van Ojemda

Als uw kind meteen na het innemen van Ojemda moet overgeven, geef uw kind de dosis dan opnieuw. Als u niet zeker weet of u een andere dosis moet geven, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het toedienen van dit middel

Dien Ojemda toe zolang de arts dit adviseert. Stop niet met het toedienen, tenzij de arts dit adviseert. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het toedienen van dit geneesmiddel en zoek meteen medische hulp als uw kind een van de volgende klachten heeft:

- Ernstige bloeding, zoals een bloedneus die niet stopt.
- Tekenen van tumorbloeding, zoals plotselinge tintelingen, zwakte, verdoofd gevoel of plotselinge en ernstige hoofdpijn, misselijk zijn of overgeven, in de war zijn of onduidelijk praten.
- Huiduitslag, huiduitslag die lijkt op puistjes, schilferige huid, rood worden van de huid of huidirritatie, bultjes of kleine huidknobbeltjes (papels), blaren. Dit kunnen tekenen van ernstige huiduitslag zijn.
- Zonnebrand na blootstelling aan de zon. Het wordt geadviseerd om voorzorgsmaatregelen te nemen tegen blootstelling aan licht, zoals het gebruik van zonnebrandcrème (factor ≥ 50), een zonnebril en/of beschermende kleding.

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Veranderingen in haarkleur
- Moe zijn (vermoeidheid)
- Weinig rode bloedcellen, een moe gevoel en bleke huid (bloedarmoede) kan veroorzaken
- Verhoogde hoeveelheid enzymen (verhoogd bloed creatine fosfokinase, een enzym dat in het bloed vrijkomt wanneer een spier beschadigd is)
- Overgeven
- Weinig fosfaat in het bloed (hypofosfatemie)
- Hoofdpijn
- Droge huid
- Koorts
- Langzaam groeien
- Puistjes
- Verhoogde hoeveelheden enzymen in de lever van uw kind (verhoogd aspartaat aminotransferase)
- Verhoogde hoeveelheden enzymen (verhoogd bloed lactaat dehydrogenase) wat kan betekenen dat uw kind een soort weefselschade heeft
- Misselijk zijn
- Verstopping
- Neusontsteking en keelontsteking (bovenste luchtweginfectie)
- Zwelling (oedeem)
- Ontsteking van het nagelbed (paronychia)
- Minder zin in eten
- Buikpijn (abdominale pijn)
- Weinig kalium in het bloed (hypokaliëmie)
- Ontsteking van het mondslijmvlies (stomatitis)
- Jeuk (pruritus)
- Diarree
- Gewichtsverlies (afname van het gewicht)
- Verhoogde hoeveelheid enzymen in de lever van uw kind (verhoogd alanine aminotransferase)
- Pijn in de benen en armen (pijn in de extremiteiten)
- Veranderingen van de huidskleur (huidverkleuring)
- Haarverlies (alopecia)
- Spierpijn (myalgie)
- Minder lymfocyten, een soort witte bloedcel
- Verhoogde hoeveelheid van een afbraakproduct van rode bloedcellen (verhoogd bloed bilirubine)
- Lage hoeveelheid albumine in het bloed (hypoalbuminemie)
- Weinig natrium in het bloed (hyponatriëmie)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Virusinfectie
- Minder witte bloedcellen
- Rood worden van de huid (blozen, flushing)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Meer eosinofielen, een soort witte bloedcel
- Ontsteking van de randen van de oogleden (blepharitis)
- Droge ogen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).* Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tovorafenib. Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tovorafenib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: watervrij colloïdaal siliciumdioxide, copovidon, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose
Filmomhulling: hypromellose, macrogol, titaandioxide, geel ijzeroxide, rood ijzeroxide

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Hoe ziet Ojemda eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ojemda 100 mg tabletten zijn oranje, ovale filmomhulde tabletten, met “100” aan de ene zijde gedrukt en “D101” aan de andere zijde. Ze zijn verpakt in blisterverpakkingen met 4, 5 of 6 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat 16, 20 of 24 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office

Tel.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.

Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Sverige/Ruotsi/Svíþjóð

Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH

Deutschland

Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma Communications OÜ

Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 984 3324

España

Ipsen Pharma, S.A.U.

Tel: + 34 936 858 100

France

Ipsen Pharma

Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z o.o. podružnica Zagreb

Tel: +385 1 6700 750

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Limited

Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas

Tel. +370 700 33305

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 555 5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.

Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.

Tel: + 351 21 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL

Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka

Tel: + 420 242 481 821

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen.

Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ojemda 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik tovorafenib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- De informatie in deze bijsluiter is voor u of uw kind – maar in de bijsluiter wordt alleen “uw kind” gebruikt.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ojemda en waarvoor wordt dit middel toegediend?
2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe dient u dit middel toe?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ojemda en waarvoor wordt dit middel toegediend?

Ojemda bevat de werkzame stof tovorafenib. Het hoort tot een groep geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers heten.

Het wordt gebruikt bij patiënten van 6 maanden en ouder om pediatrisch laaggradig glioom te behandelen. Dit is een soort hersentumor dat in de gliacellen ontstaat. Gliacellen ondersteunen en beschermen zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg. Gliomen worden ingedeeld in graad 1 tot 4. Deze graad geeft aan hoe agressief de tumorcellen zijn. Graad 1 en 2 gliomen worden gezien als laaggradige gliomen.

Ojemda wordt gebruikt bij patiënten van 6 maanden en ouder bij wie de hersentumor:

- een bepaalde verandering heeft in het BRAF-gen (dit heet ook wel BRAF fusie of herschikking, of BRAF V600 mutatie), en;
- teruggekomen is na een eerdere behandeling of waarvoor een eerdere behandeling niet geholpen heeft.

De arts zal testen of Ojemda geschikt is voor uw kind voordat de behandeling wordt gestart.

2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toedienen?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts van uw kind voordat u dit middel toedient. De arts moet weten of uw kind:

- **bloedingsproblemen** heeft. **Ojemda kan bloedingsproblemen veroorzaken, waaronder bloedingen in de tumor.** Het gebruik van geneesmiddelen die ervoor zorgen dat het bloed niet klontert, zoals bloedverdunners of bloedplaatjesremmers, kunnen het risico op deze bloedingsproblemen tijdens de behandeling met Ojemda verhogen. Als er bloedingsproblemen zijn, dan kan de arts de behandeling met Ojemda onderbreken, opnieuw starten met een lagere dosis, of de behandeling helemaal stoppen. Dit hangt af van hoe erg de bloedingsproblemen zijn.. Vertel het uw arts meteen als uw kind klachten krijgt, waaronder:
 - o bloedneus;
 - o hoofdpijn;
 - o bloed of bloedklonters ophoesten;
 - o bloed overgeven of braaksel dat lijkt op koffiedik;
 - o rode of zwarte ontlasting die lijkt op teer;
 - o in de war zijn;
 - o onduidelijk praten;
 - o duizelig zijn;
 - o zich zwak voelen.
- **huidproblemen** heeft. Ojemda kan huiduitslag veroorzaken. Waaronder fotosensitiviteit (een ziekte waarbij de huid erg gevoelig wordt voor zonlicht of andere vormen van ultraviolet licht, en makkelijk kan verbranden). Probeer te vermijden dat uw kind direct aan de zon wordt blootgesteld omdat dit huidreacties kan veroorzaken. Neem voorzorgsmaatregelen zoals het gebruik van zonnebrandcrème (factor ≥ 50), een zonnebril en/of beschermende kleding tijdens de behandeling met Ojemda. De arts kan de behandeling onderbreken, de dosis verlagen, of de behandeling helemaal stoppen. Dit hangt af van hoe erg de huidreactie is . Vertel het uw arts meteen als uw kind klachten ontwikkelt, waaronder:
 - o verheven bultjes op verkleurde huidvlekken;
 - o schilferige huid, rood worden van de huid of huidirritatie;
 - o blaren;
 - o huiduitslag.

Wat de arts van uw kind zal controleren voor en tijdens de behandeling

- Uw kind zal bloedtesten krijgen om te controleren hoe goed de lever werkt vóór de start van de behandeling, 1 maand na start van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling met Ojemda. Dit gebeurt omdat Ojemda problemen met de lever kan veroorzaken. Als dat gebeurt, dan kan de arts de behandeling onderbreken of helemaal stoppen of de dosis verlagen.
- De arts zal de groei van uw kind controleren vóór de start van de behandeling, regelmatig tijdens de behandeling en wanneer de behandeling klaar is. Dit gebeurt omdat Ojemda ervoor kan zorgen dat uw kind langzamer groeit.

Kinderen onder 6 maanden

Ojemda wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden. Het middel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Neemt uw kind naast Ojemda nog andere geneesmiddelen in, heeft het dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat het binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voor u de behandeling met Ojemda start. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekregen.

Dit is erg belangrijk, omdat sommige geneesmiddelen invloed kunnen hebben op de werking van Ojemda. Of ze kunnen de kans groter maken dat uw kind bijwerkingen krijgt. Ojemda kan ook invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen.

- gemfibrozil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om grote hoeveelheden van cholesterol en vet in het bloed te behandelen
- carbamazepine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om epileptische aanvallen te stoppen

- tacrolimus, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de afweer (het immuunsysteem) van uw lichaam te onderdrukken, of om te voorkomen dat uw lichaam een orgaan dat u van een donor heeft gekregen afstoot
- middelen om ervoor te zorgen dat u niet zwanger wordt (anticonceptie): gebruikt u een anticonceptiemiddel met hormonen dat u via de mond inneemt? Dan moet u ook een betrouwbare barrièremethode gebruiken (zie de rubriek ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’)

Vertel aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als uw kind 1 van deze geneesmiddelen neemt (of als u het niet zeker weet). Uw arts kan beslissen om de dosis te veranderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Hoewel dit geneesmiddel vooral bij jonge kinderen gebruikt wordt, kan het ook bij oudere patiënten gebruikt worden die zwanger kunnen worden. Deze rubriek is bedoeld voor deze patiënten.

- Bent u zwanger, of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Ojemda kan mogelijk schadelijk zijn voor de ongeboren baby.
- Vertel het meteen aan uw arts als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel inneemt. Gegevens uit studies met dieren laten zien dat Ojemda schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

Als uw kind zwanger kan worden, dan zal de arts een test doen voordat de behandeling met Ojemda wordt gestart.

Anticonceptie

Als uw kind zwanger kan worden, moet het tijdens de behandeling met Ojemda en 28 dagen na de laatste dosis Ojemda een betrouwbaar middel gebruiken om niet zwanger te worden (anticonceptiemiddel). Anticonceptiemiddelen met hormonen (zoals de pil, injecties of pleisters) kunnen minder goed werken tijdens de behandeling met Ojemda. Een goed werkende barrièremethode zonder hormonen als anticonceptiemiddel (bijvoorbeeld een condoom) moet gebruikt worden om te zorgen dat uw kind niet zwanger wordt tijdens het gebruik van Ojemda. Vraag uw arts of verpleegkundige om advies.

Als uw zoon een kind kan verwekken, dan moet uw zoon tijdens de behandeling met Ojemda en 2 weken lang na de laatste dosis Ojemda een effectieve goed werkend anticonceptiemiddel zonder hormonen gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ojemda in de moedermelk kan komen. Uw kind mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en 2 weken lang na het stoppen van de behandeling. Bespreek met uw arts hoe u uw baby in deze periode het best eten geeft.

Vruchtbaarheid

De gevolgen van Ojemda op de vruchtbaarheid zijn niet bekend. Dit geneesmiddel kan invloed hebben op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. De gevolgen kunnen blijvend zijn. Bespreek met de arts van uw kind welke opties er zijn om de kans van uw kind om later zelf kinderen te krijgen te verbeteren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ojemda kan bijwerkingen geven die ervoor zorgen dat uw kind minder goed met de auto, de fiets of step kan rijden, machines kan gebruiken of andere activiteiten kan doen waarbij je goed moet opletten. Heeft uw kind problemen met goed kunnen zien, voelt uw kind zich moe of zwak of heeft uw kind weinig energie? Dan, moet uw kind zulke activiteiten niet doen.

In rubriek 4 vindt u beschrijvingen van deze bijwerkingen.

Twijfelt u ergens over? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. De ziekte, klachten en behandelingsituatie van uw kind kunnen ook invloed hebben op het kunnen doen van zulke activiteiten.

Ojemda bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per fles poeder voor suspensie voor oraal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe dient u dit middel toe?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u geven?

De arts zal beslissen over de juiste dosis Ojemda. Dit hangt af van de lichaamsgrootte van uw kind, waaronder het gewicht en de lengte.

De arts kan beslissen dat uw kind een lagere dosis moet innemen als uw kind krijgt.

De behandeling duurt zolang uw kind er een voordeel bij heeft en geen ernstige bijwerkingen krijgt.

Hoe dient u dit middel toe?

Lees de gebruiksaanwijzing aan het einde van deze bijsluiter voor meer informatie over het bereiden en toedienen van het poeder voor suspensie voor oraal gebruik.

Geef Ojemda 1 keer per week met of zonder eten.

Heeft u te veel van dit middel toegediend?

Vraag de arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u te veel Ojemda heeft toegediend. Laat hen, als dat kan, de verpakking van Ojemda en deze bijsluiter zien.

Bent u vergeten dit middel toe te dienen?

- Als de wettelijke dosis Ojemda maximaal 3 dagen te laat is toegediend, geef deze dan zodra u eraan denkt. Geef uw kind de volgende dosis op de volgende, normaal geplande dag.
- Als de dosis Ojemda meer dan 3 dagen te laat is toegediend, sla deze dan over en geef uw kind de volgende dosis op de volgende, normaal geplande dag.

Als uw kind moet overgeven na het innemen van Ojemda

Als uw kind meteen na het innemen van Ojemda moet overgeven, geef uw kind de dosis dan opnieuw. Als u niet zeker weet of u een andere dosis moet geven, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het toedienen van dit middel

Dien Ojemda toe zolang de arts dit adviseert. Stop niet met het toedienen, tenzij de arts dit adviseert. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het toedienen van dit geneesmiddel en zoek meteen medische hulp als uw kind een van de volgende klachten heeft:

- Ernstige bloeding, zoals een bloedneus die niet stopt
- Teken van tumorbloeding, zoals plotselinge tintelingen, zwakte, verdoofd gevoel of plotselinge en ernstige hoofdpijn, misselijk zijn of overgeven, in de war zijn of onduidelijk praten.
- Huiduitslag, huiduitslag die lijkt op puistjes, schilferige huid, rood worden van de huid of huidirritatie, bultjes of kleine huidknobbeltjes (papels), blaren. Dit kunnen tekenen van ernstige huiduitslag zijn.
- Zonnebrand na blootstelling aan de zon. Het wordt geadviseerd om voorzorgsmaatregelen te nemen tegen blootstelling aan licht, zoals het gebruik van zonnebrandcrème (factor ≥ 50), een zonnebril en/of beschermende kleding.

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Veranderingen in haarkleur
- Moe zijn (vermoeidheid)
- Weinig rode bloedcellen, een moe gevoel en bleke huid (bloedarmoede) kan veroorzaken
- Verhoogde hoeveelheid enzymen (verhoogd bloed creatine fosfokinase, een enzym dat in het bloed vrijkomt wanneer een spier beschadigd is)
- Overgeven
- Weinig fosfaat in het bloed (hypofosfatemie)
- Hoofdpijn
- Droge huid
- Koorts
- Langzaam groeien
- Puistjes
- Verhoogde hoeveelheden enzymen in de lever van uw kind (verhoogd aspartaat aminotransferase)
- Verhoogde hoeveelheden enzymen (verhoogd bloed lactaat dehydrogenase) wat kan betekenen dat uw kind een soort weefselschade heeft
- Misselijk zijn
- Verstopping
- Neusontsteking- en keelontsteking (bovenste luchtweginfectie)
- Zwelling (oedeem)
- Ontsteking van het nagelbed (paronychia)
- Minder zin in eten
- Buikpijn (abdominale pijn)
- Weinig kalium in het bloed (hypokaliëmie)
- Ontsteking van het mondslijmvlies (stomatitis)
- Jeuk (pruritus)
- Diarree
- Gewichtsverlies (afname van het gewicht)
- Verhoogde hoeveelheid enzymen in de lever van uw kind (verhoogd alanine aminotransferase)
- Pijn in de benen en armen (pijn in de extremiteiten)
- Veranderingen van de huidskleur (huidverkleuring)
- Haarverlies (alopecia)
- Spierpijn (myalgie)
- Minder lymfocyten, een soort witte bloedcel
- Verhoogde hoeveelheid van een afbraakproduct van rode bloedcellen (verhoogd bloed bilirubine)
- Lage hoeveelheid albumine in het bloed (hypoalbuminemie)
- Weinig natrium in het bloed (hyponatriëmie)
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Virusinfectie
- Minder witte bloedcellen
- Rood worden van de huid (blozen, flushing)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verhoogd aantal eosinofielen, een soort witte bloedcel
- Ontsteking van de randen van de oogleden (blepharitis)
- Droge ogen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).* Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesetiket en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. De oplossing (suspensie) moet binnen 15 minuten na bereiding gebruikt worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de veiligheidsverzegeling onder de dop van de fles gebroken is of ontbreekt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tovorafenib. Eén fles bevat 300 mg tovorafenib. Na bereiding levert 1 fles suspensie voor oraal 12 ml tovorafenib bij een concentratie van 25 mg/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn: copovidon, microkristallijne cellulose, mannitol (E421), natriumlaurylsulfaat, simeticone, maltodextrine, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, sucralosepoeder, kunstmatige aardbeismaak (bevat maltodextrine, triacetine, kunstmatige smaak)

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per fles, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Hoe ziet Ojemda eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ojemda 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik is een wit tot gebroken wit poeder in een heldere, glazen fles, die verpakt wordt samen met een flesadapter die in de fles gedrukt moet worden en een orale doseerspuit van 20 ml.

Elke ml gereconstitueerd Ojemda poeder voor suspensie voor oraal gebruik met aardbeismaak bevat 25 mg tovorafenib. Na bereiding levert 1 fles suspensie voor oraal gebruik 300 mg tovorafenib in 12 ml bij 25 mg/ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Parijs
Frankrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen.

Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSAANWIJZING

Lees eerst de bijsluiter voordat u deze gebruiksaanwijzing leest.

Deze gebruiksaanwijzing bevat belangrijke informatie over hoe u een dosis Ojemda 25 mg/ml poeder voor suspensie voor oraal gebruik bereidt, afmeet en toedient.

- Lees deze gebruiksaanwijzing heel goed door voordat u voor de eerste keer een dosis Ojemda bereidt, afmeet en toedient. Lees het elke keer als u een nieuwe verpakking krijgt, omdat er nieuwe informatie kan zijn. Deze informatie vervangt niet de gesprekken met uw arts over de medische behandeling en toestand van uw kind.
- Uw arts of apotheker moet u laten zien hoe u een dosis Ojemda goed bereidt, afmeet en toedient. Praat met uw arts of apotheker als u vragen heeft.
- Dien Ojemda precies toe zoals uw arts u vertelt.
- U krijgt Ojemda in een doos die een fles met poeder, een orale (voor gebruik via de mond) doseerspuit van 20 ml en een flesadapter bevat. Neem contact op met uw arts of apotheker als een of meerdere van deze voorwerpen ontbreken.
- De fles is gemaakt van glas. Gebruik de fles niet als hij gebroken of beschadigd is. Gebruik Ojemda niet als de veiligheidsverzegeling onder de dop gebroken is of ontbreekt. Neem contact op met uw arts of apotheker voor een nieuwe fles.
- Gebruik Ojemda niet na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de fles en de doos na “EXP” staat. Neem contact op met uw apotheker als de uiterste houdbaarheidsdatum verstreken is.
- Gebruik alleen water op kamertemperatuur om Ojemda te bereiden.
- Elke dosis **moet binnen 15 minuten gegeven worden** nadat het geneesmiddel bereid is.
- Elke fles, flesadapter en spuit van Ojemda zijn **alleen bedoeld om 1 keer te gebruiken**.
- Houd de fles, flesadapter en spuit buiten het bereik van kinderen.

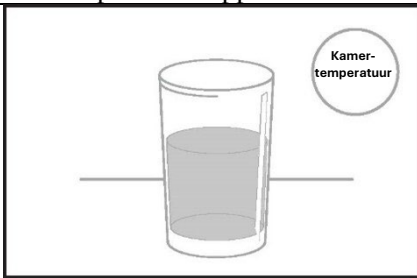
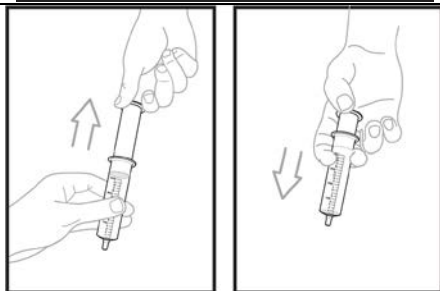
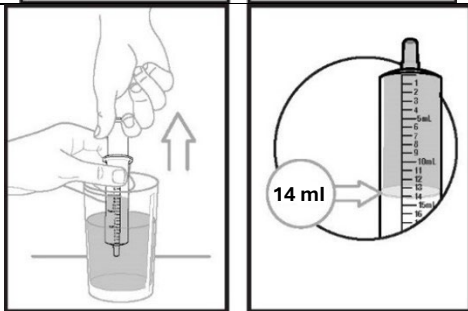
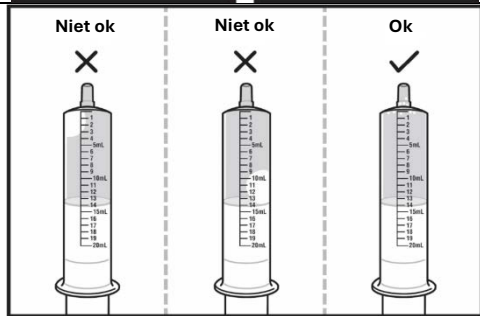
Houd de volgende voorwerpen klaar:	
Inbegrepen in de doos:  fles met dop flesadapter Zuiger Cilinder Punt Orale doseerspuit van 20 ml	Niet inbegrepen in de doos: • 1 lege, schone beker • water op kamertemperatuur (15 tot 30°C) • ENFit-spuit en ENFit-adapter (wanneer Ojemda poeder voor suspensie voor oraal gebruik met een voedingssonde wordt genomen of toegediend)

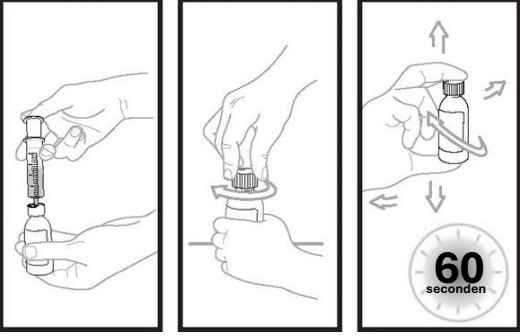
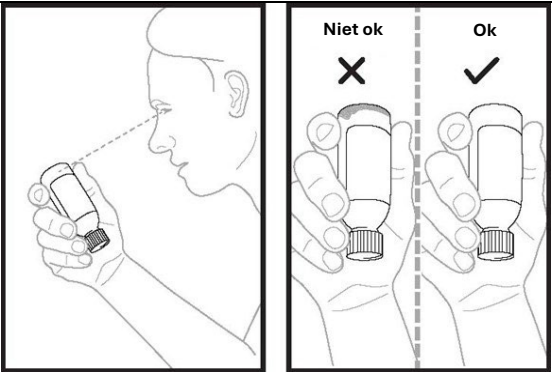
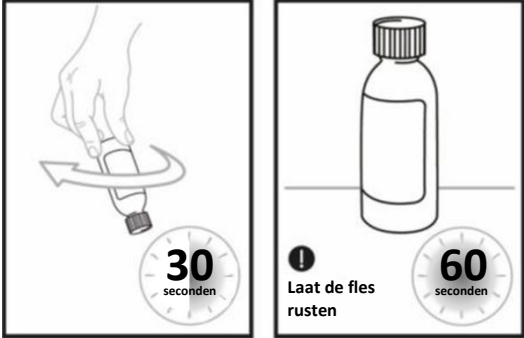
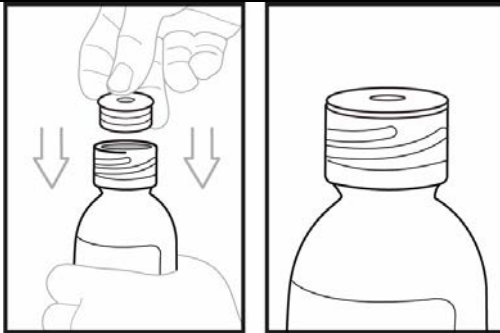
Gebruik altijd de orale doseerspuit die in de doos zit om zeker te weten dat u uw voorgeschreven dosis correct afmeet. De orale doseerspuit van 20 ml heeft markeerstreepjes om u te helpen om de voorgeschreven dosis Ojemda correct af te meten. De cilinder van de orale doseerspuit heeft markeerstreepjes in milliliter (ml).

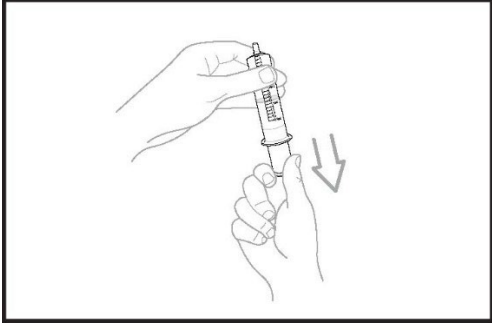
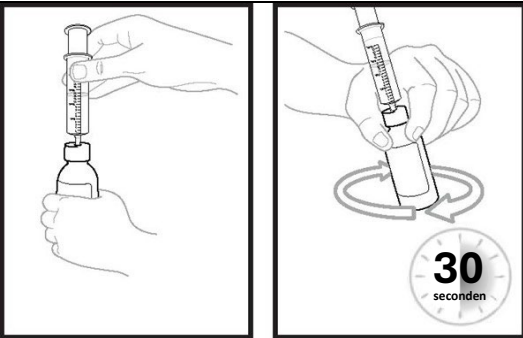
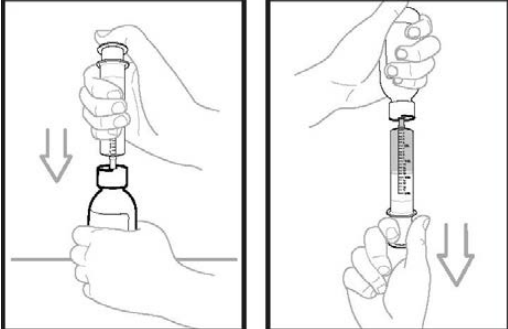
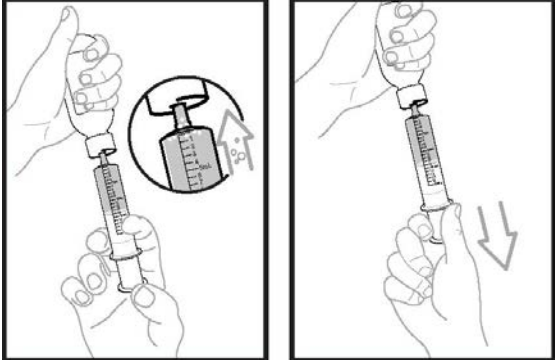
Opmerking: Het kan nodig zijn dat er voor de voorgeschreven dosis Ojemda 2 flessen poeder bereid moeten worden. Als er 2 flessen nodig zijn:

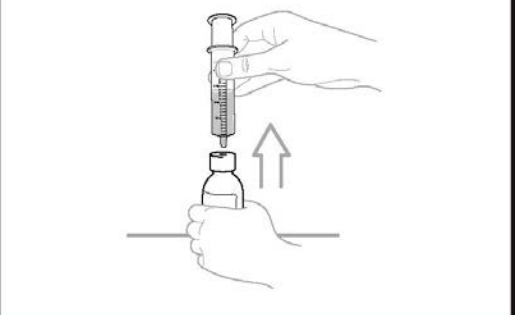
- o voeg altijd precies 14 ml water op kamertemperatuur aan elke fles toe, **en**
- o bereid de dosis Ojemda van de eerste fles en dien deze toe. Herhaal dan dezelfde stappen om de dosis Ojemda van de tweede fles te bereiden en toe te dienen.
- Ojemda kan via de mond toegediend worden met gebruik van de orale doseerspuit van 20 ml, of via een slangetje (voedingssonde) met een **minimale** maat van 12 French met gebruik van een ENFit-spuit.

- o Als u Ojemda **via de mond** toedient, volg rubriek A, **stap 1 tot 19**.
- o Als u Ojemda **via een voedingssonde** toedient, volg rubriek B, **stap 20 tot 25**.

RUBRIEK A: TOEDIENING VIA SPIJT VOOR ORALE TOEDIENING	
Stap 1. Was en droog uw handen voordat u een dosis Ojemda bereidt, afmeet en toedient.	
Stap 2. Plaats de voorwerpen die u nodig heeft op een schoon en plat werkoppervlak.	
Stap 3. Vul een beker voor de helft met water op kamertemperatuur (ongeveer 15°C tot 30°C). Gebruik geen koud water.	
Stap 4. Verwijder de lucht uit de orale doseerspuit. Trek de zuiger zo ver mogelijk op uit de orale doseerspuit. Duw de zuiger daarna opnieuw zo ver mogelijk naar beneden in de orale doseerspuit. Dit helpt om alle lucht in de spuit te verwijderen.	
Stap 5. Plaats de punt van de orale doseerspuit in het water. Trek de zuiger naar boven om water in de orale doseerspuit tot aan het 14 ml-streepje op te trekken.	
Stap 6. Haal de orale doseerspuit uit de beker. Draai de punt van de orale doseerspuit naar boven en controleer of er luchtbelletjes zijn. Zijn er grote luchtballen in de orale doseerspuit? Spuit het water dan terug in de beker en trek de zuiger opnieuw omhoog om water tot aan het 14 ml -streepje op te trekken. Herhaal stap 6 tot er geen grote luchtballen meer aanwezig zijn. Kleine luchtbelletjes zijn oké. Zet de orale doseerspuit opzij.	
Stap 7. Open de fles met poeder door de dop stevig naar beneden te duwen en naar links te draaien (tegen de klok in). • Gooi de dop niet weg. • Verwijder de veiligheidsverzegeling. Gebruik de fles met poeder niet als de veiligheidsverzegeling onder de dop gebroken is of ontbreekt. Neem contact op met uw arts of apotheker als de veiligheidsverzegeling gebroken is.	

Stap 8. Breng de punt van de orale doseerspuit in de flesopening. Duw de zuiger naar beneden en spuit precies 14 ml water in de fles. • Haal de punt van de lege orale doseerspuit van de fles en leg de spuit opzij. • Plaats de dop meteen weer op de fles door deze naar beneden te duwen en naar rechts te draaien (met de klok mee). • Schud de fles stevig voor 60 seconden in alle richtingen.	
Stap 9: Draai de fles om en kijk of er nog poeder in de fles zit. • Ziet u nog steeds poeder in de fles? Schud de fles dan nog een keer 15 seconden tot u geen poeder meer in de fles ziet. • Schud de fles in totaal niet meer dan 2 minuten. • Controleer de fles om zeker te weten dat er geen poeder meer te zien is. • Ziet u nog steeds poeder in de fles? Neem dan contact op met uw arts of apotheker en vraag een nieuwe fles.	
Stap 10. Draai de fles opnieuw om en draai de fles 30 seconden lang rond. • Plaats de fles op een plat en schoon werkoppervlak. • Verwijder de dop en controleer dat er geen vaste deeltjes in de hals van de fles vastzitten. • Ziet u vaste deeltjes in de hals van de fles? Plaats dan de dop opnieuw op de fles, draai de fles om en draai de fles nog een keer 15 seconden rond. • Laat de fles 60 seconden lang rusten zodat het meeste schuim kan wegtrekken. Opmerking: Schuim in de fles vermindert de hoeveelheid Ojemda voor suspensie voor oraal gebruik.	
Stap 11. Open de fles door de dop stevig naar beneden te duwen en naar links te draaien (tegen de klok in). Gooi de dop niet weg. Druk de flesadapter stevig in de fles door deze stevig in de opening van de fles te duwen. De bovenrand van de flesadapter moet even hoog zijn als de bovenkant van de fles. Verwijder de flesadapter niet nadat u deze in de fles gebracht heeft.	

Stap 12. Controleer de dosis in milliliter (ml) zoals uw arts heeft voorgeschreven. Pak de orale doseerspuit er opnieuw bij. Elk markeerstreepje op de orale doseerspuit is gelijk aan 1 ml. Trek lucht in de orale doseerspuit door de zuiger uit te trekken tot de voorgeschreven dosis bereikt is. Bijvoorbeeld, als de voorgeschreven dosis 12 ml is, moet u de zuiger uit de orale doseerspuit trekken tot aan het 12 ml-streepje.	
Stap 13. Breng de punt van de orale doseerspuit in de flesadapter. • De punt van de orale doseerspuit moet stevig in de opening van de flesadapter passen. • Laat de orale doseerspuit in de fles zitten. Draai de oplossing 30 seconden lang rond terwijl de orale doseerspuit blijft zitten en terwijl u de fles vasthoudt op de plaats waar de punt van de orale doseerspuit in de flesadapter zit.	
Stap 14. Spuit de lucht van de orale doseerspuit in de fles. Houd de orale doseerspuit op zijn plaats en draai de fles om. Om de voorgeschreven dosis af te meten houdt u de punt van de orale doseerspuit naar boven en trekt u de zuiger naar beneden tot de bovenkant van de zuiger even hoog is als de voorgeschreven dosis in milliliter.	
Stap 15. Terwijl de spuit nog steeds in de fles zit, verwijdert u eventuele luchtbelletjes in de orale doseerspuit door Ojemda voorzichtig opnieuw in de fles te spuiten en de zuiger dan opnieuw naar beneden te trekken om uw voorgeschreven dosis op te trekken. Herhaal stap 15 tot u ziet dat er weinig of geen luchtbelletjes overblijven of als u de verkeerde dosis in de orale doseerspuit optrekt. Opmerking: Gebruik maximaal 12 ml Ojemda van elke bereide fles. • Als de voorgeschreven dosis meer dan 12 ml (300 mg) is, verdeel de dosis dan zo gelijk mogelijk tussen elke bereide fles. • Bijvoorbeeld, als de dosis 13 ml is, trekt u 6 ml op uit de eerste bereide fles, en 7 ml uit de tweede bereide fles.	

Stap 16: Laat de punt van de orale doseerspuit in de flesadapter zitten en draai de fles voorzichtig rechtop. Plaats de fles opnieuw op het platte werkoppervlak. Verwijder de punt van de orale doseerspuit langzaam uit de flesadapter door deze voorzichtig naar boven te trekken. Hou de orale doseerspuit niet bij de zuiger vast, omdat de zuiger uit de spuit kan komen.	
Stap 17: Controleer opnieuw of de bovenkant van de zuiger van de orale doseerspuit precies bij het markeerstreepje van uw voorgeschreven dosis in ml staat. Als u niet de juiste voorgeschreven dosis in ml heeft, herhaal stappen 15 tot 17. Als u een dosis Ojemda via de mond toedient, ga verder met stap 18. Als u een dosis Ojemda via een voedingssonde toedient, ga naar rubriek B. Ojemda moet binnen 15 minuten toegediend worden nadat het is klaargemaakt voor gebruik.	
Stap 18. Uw kind moet rechtop zitten om een dosis Ojemda te nemen of toegediend te krijgen. Plaats de punt van de orale doseerspuit tegen de binnenkant van de wang in de mond. • Spuit het geneesmiddel langzaam in de mond door de zuiger naar beneden te duwen. • Druk niet krachtig op de zuiger. Dit kan ervoor zorgen dat uw kind stikt. • Laat het kind slikken terwijl Ojemda toegediend wordt. Uw kind mag iets drinken na het inslikken van Ojemda. • Zorg ervoor dat u de hele dosis Ojemda toedient. • Als 2 flessen Ojemda nodig zijn om uw voorgeschreven dosis te bereiden, herhaal rubriek A, stappen 1 tot 18 voor de tweede fles. • Gooi de bereide oplossing van Ojemda weg als deze niet binnen 15 minuten wordt toegediend.	
Stap 19: Zie rubriek C voor instructies over “Hoe moeten gebruikte, vervallen of ongebruikte flessen Ojemda en doseerspuiten voor orale toediening weggegooid worden”	

RUBRIEK B: TOEDIENING VIA EEN VOEDINGSSONDE
Voordat u een dosis Ojemda suspensie voor oraal gebruik via een voedingssonde toedient, lees de volgende informatie en spreek met de arts van uw kind voordat u verdergaat naar stap 20: • Ojemda kan via een voedingssonde toegediend worden, zoals aangegeven door uw arts. • Gebruik alleen een voedingssonde met een minimale maat van 12 French. • Gebruik altijd de orale doseerspuit van 20 ml (inbegrepen in de doos) om elke dosis Ojemda in de fles te bereiden. • Gebruik altijd een ENFit-spuit van 20 ml en een ENFit-adapter (beide zijn niet inbegrepen in de doos) om elke dosis Ojemda af te meten en via de voedingssonde toe te dienen.
Stap 20. Spoel de voedingssonde volgens de instructies van de fabrikant voordat u een dosis Ojemda toedient.
Stap 21: Volg stappen 1 tot 11 in rubriek A om Ojemda te bereiden met de orale doseerspuit van 20 ml. Volg dan stappen 12 tot 17 in rubriek A om de dosis Ojemda voor uw kind op te trekken met de ENFit-spuit en de ENFit-adapter.
Stap 22: Verbind de ENFit-spuit van 20 ml die Ojemda bevat met de voedingssonde.
Stap 23: Geef gelijkmatige druk op de zuiger om de hele dosis Ojemda via de voedingssonde toe te dienen.
Stap 24: Spoel de voedingssonde na het toedienen van elke dosis Ojemda volgens de instructies van de fabrikant. Als 2 flessen nodig zijn, herhaal stap 21 en dien de overgebleven dosis meteen toe.
Stap 25: Ga naar rubriek C voor instructies over “ Hoe moeten gebruikte, vervallen of ongebruikte flessen Ojemda en doseerspuiten voor orale toediening weggegooid worden ”
Rubriek C: Hoe moeten gebruikte, vervallen of ongebruikte flessen Ojemda en doseerspuiten voor orale toediening weggegooid worden
Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.